

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA: ANÁLISIS
DE MORBILIDAD O MORTALIDAD: EVALUACIÓN
FUNCIONAL A LARGO PLAZO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Sara Arenal López

Bajo la dirección de los doctores

Jesús Millán Núñez-Cortés
Juan Carlos Sotillo Díaz

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA INTERNA

**SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA:
ANÁLISIS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD.
EVALUACIÓN FUNCIONAL A LARGO PLAZO.**

TESIS DOCTORAL

**SARA ARENAL LÓPEZ
MADRID, 2012**

SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA: ANÁLISIS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD. EVALUACIÓN FUNCIONAL A LARGO PLAZO.

Tesis doctoral realizada por **D^a SARA ARENAL LÓPEZ** para optar al
Grado de Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid.

Directores:

Prof. Jesús Millán Núñez-Cortés.

Catedrático de Medicina.

Facultad de Medicina.

Universidad Complutense de Madrid.

Juan Carlos Sotillo Díaz

Doctor en Medicina.

Facultad de Medicina.

Universidad Complutense de Madrid.

MADRID, 2012



Universidad Complutense de Madrid

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO MEDICINA

Jesús Millán Núñez-Cortés, Catedrático de Medicina de la Universidad Complutense, y Juan Carlos Sotillo Díaz, Doctor en Medicina,

CERTIFICAN:

Que Doña Sara Arenal López ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación titulado: "Síndrome de disfunción multiorgánica: análisis de morbilidad y mortalidad. Evaluación funcional a largo plazo" para optar al Grado de Doctor en Medicina.

Quienes suscriben consideran que dicho trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral, y se muestran conformes con la presentación del mismo a tal fin.

Para que conste donde convenga, firman el presente en Madrid a dieciséis de enero de dos mil doce

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Jesús Millán** por su asesoramiento y dedicación constantes; por su apoyo en este proyecto y por su entusiasta paciencia hasta el final, que por fin ha llegado.

Muy especialmente a **Carlos Sotillo**, por haberme embarcado en este proyecto. Por su esfuerzo y dedicación, así como por todo el tiempo que le he robado, que han hecho posible este trabajo. Por abrirme las puertas a la estadística y descubrirme el mundo de las escalas de gravedad. Por su ayuda incalculable, gracias.

A **José Eugenio Guerrero** por transmitirme su experiencia y sus consejos, por su ayuda y apoyo en este proyecto, y en tantos otros.

A todos mis compañeros de la **Unidad de Cuidados Intensivos** del Hospital Gregorio Marañón, por su paciencia, por su ayuda y su apoyo en este trabajo, y en todo lo demás. En especial a **Julio Villanueva** y **Esther Bermejo**, por su colaboración más directa en los inicios del proyecto.

A mi familia, por apoyarme en este proyecto, como en tantos otros, por cuidarme, por saber escuchar y sobre todo por su paciencia y por estar siempre ahí.

Y a todos aquellos a los que “robé” el tiempo que he dedicado a este trabajo.

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
INTRODUCCIÓN	6
ACTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA	9
- Disfunción Multiorgánica	10
- Escalas de severidad	16
- Calidad de vida y situación funcional	24
HIPÓTESIS	29
OBJETIVOS	31
MATERIAL Y MÉTODOS	33
- Criterios de inclusión	34
- Datos recogidos	34
- Definición de Síndrome de Disfunción Multiorgánica	38
- Seguimiento a largo plazo	38
- Análisis estadístico	39
RESULTADOS	43
- Descriptivo de la población general	44
- Descriptivo de los pacientes con DMO	47
- Descriptivo de la situación funcional a largo plazo	54
- Estudio comparativo: SDMO vs no SDMO	60
- Análisis de mortalidad	66
- Análisis de mortalidad y dependencia	77

- Validación de las escalas de gravedad	86
- Desarrollo de un nuevo índice de riesgo	94
DISCUSIÓN	98
- Descriptivo de la disfunción multiorgánica	101
- Mortalidad de la disfunción multiorgánica	108
- Escalas de valoración de la disfunción multiorgánica	115
- Calidad de vida en los enfermos con SDMO	119
- Creación de un modelo de valoración a largo plazo	127
- Limitaciones del estudio	130
CONCLUSIONES	131
APÉNDICES	134
BIBLIOGRAFÍA	146

ABREVIATURAS

ACCP: American College of Chest Physicians.

ACVA: Accidente cerebro vascular agudo.

AUROC: Área bajo la curva ROC.

BUN: Nitrógeno ureico en sangre.

CAD: Cetoacidosis diabética.

Cr: Creatinina.

Cv: Cardiovascular.

CV: Calidad de vida.

DMO: Disfunción multiorgánica.

Ds: Desviación estándar.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FC: Frecuencia cardíaca.

FR: Frecuencia respiratoria.

FV: Fibrilación ventricular.

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.

GSC: Escala Glasgow de coma.

HDA: Hemorragia digestiva alta.

HFVVC: Hemofiltración veno-venosa continua.

HTA: Hipertensión.

ISS: Injury Severity score

ITU: Infección tracto urinario.

Máx: Máximo.

Mort: Mortalidad.

NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

NRL: Neurológico.

OMS (WHO): Organización mundial de la salud (World Health Organization).

PAM: Presión arterial media.

PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

PCP: Presión de enclavamiento pulmonar.

PCR: Parada cardiorrespiratoria.

Resp: Respiratorio.

RR: Riesgo relativo.

SCCM: Society of critical care of medicine.

SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica.

SDRA: Síndrome del distrés respiratorio del adulto.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

S. Catéter: Sepsis por catéter.

Tª: Temperatura.

TA: Tensión arterial.

TP: Tiempo de protrombina.

TV: Taquicardia ventricular.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

VM: Ventilación mecánica.

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La causa más común de muerte en una unidad de cuidados intensivos (UCI) es un síndrome clínico que debe su existencia al propio desarrollo de la medicina intensiva y los cuidados críticos. Ha sido conocido con múltiples nombres, tales como fallo multiorgánico o fracaso multisistémico, siendo en la actualidad el término de Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO) el más apropiado.

Dicho síndrome consiste en la disfunción de varios órganos como respuesta a cualquier agresión externa, afectando incluso a sistemas fisiológicos no clásicamente considerados como órganos: el sistema hematológico, inmunológico o el sistema endocrino. Ampliamente relacionado con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), aunque no siempre está presente, y si bien ha sido descrito como un síndrome, su curso clínico y sus causas son muy variables.

Desde su primera descripción a finales de la década de los 70, su incidencia no parece haberse alterado, a pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología y en el progreso en las medidas de soporte orgánico. También es cierto que su prevalencia es difícil de determinar ya que el ámbito de la medicina intensiva es muy amplio, y este síndrome va desde simples anormalidades bioquímicas hasta el fallo orgánico completo.

Por todo ello proliferaron los estudios cuyo objetivo fue conocer la fisiopatología de la disfunción multiorgánica (DMO), las causas, así como aquellos factores que favorecen el desencadenamiento de dicho síndrome, no sólo para determinar su incidencia, sino y sobre todo para poder prevenir y disminuir la aparición del mismo. De la misma manera los estudiosos del SDMO y de la sepsis, trataron de buscar índices clínicos y escalas que permitieran cuantificar y describir de manera objetiva la disfunción orgánica, así como predecir mortalidad, desarrollándose en la década de los 90 los denominados índices de disfunción orgánica.

Estas publicaciones además de recoger factores de riesgo de SDMO y la alta morbimortalidad del mismo, intentan encontrar aquellas variables asociadas a mala

evolución, siendo en la actualidad una tarea inacabada dada la población heterogénea de los pacientes críticos, los cambios que se están produciendo en los últimos años en las medidas de soporte y de resucitación, el progreso técnico de la medicina intensiva y la mayor longevidad de los enfermos de nuestras unidades.

Además relativamente reciente es la introducción del concepto de calidad de vida y la propia percepción del paciente de su enfermedad como indicador pronóstico, siendo por tanto la situación funcional de estos enfermos y la calidad de vida posterior a la DMO prácticamente desconocida, así como los factores que pueden influir en la misma o en el riesgo de muerte a largo plazo una vez superado el proceso hospitalario.

ACTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA

DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA

El Síndrome de Disfunción Multiorgánica se caracteriza por la alteración de la función de un órgano vital asociado a cambios en otros sistemas orgánicos, como respuesta a una agresión. Es una situación clínica descrita como un fenómeno secundario al progreso y avance conseguido en las últimas décadas sobre el soporte terapéutico y diagnóstico en pacientes críticos, asociando una elevada mortalidad, morbilidad y una alta prevalencia en nuestras unidades. Por todo ello se hace necesario el estudio del mismo, así como el desarrollo de escalas que nos permitan cuantificarlo.

DEFINICIÓN:

Se entiende como **Síndrome de disfunción multiorgánica** el fracaso de dos o más órganos en respuesta a una agresión externa, infecciosa o no, y que se desarrolla en base a una etiopatogenia común.

El concepto de *fracaso orgánico* viene determinado por la alteración, potencialmente reversible, de la función del órgano con incapacidad para mantener la homeostasis propia. Consta de mucha variabilidad de criterios en cuanto a cuáles son los marcadores de función orgánica, cuándo hablar de disfunción o de fracaso, qué órganos son los que caracterizan dicho síndrome, sin la existencia de un claro consenso al respecto¹. Por este motivo y ante la necesidad de describir esta entidad, cuantificar el grado de fallo orgánico y la gravedad del enfermo surgen los *índices de disfunción orgánica*, obteniendo de la misma manera información pronóstica.

Se entiende entonces que estimar la **prevalencia** del SDMO es difícil puesto que añadido a la disparidad de criterios ya reseñada, la población a estudio es habitualmente muy heterogénea en el ámbito de la medicina intensiva. En Estados Unidos se ha cifrado que aproximadamente un 15% de los pacientes ingresados en una UCI, desarrollan SDMO en algún momento de su evolución^{1,2}. En el estudio de L. Cabré, que incluye 75 UCIs españolas y 4 latinoamericanas, la incidencia de este síndrome fue del 17%³.

Pero de lo que no hay duda, y es importante destacar, es que el fenómeno que este término describe está aumentando su prevalencia, no sólo como resultado de la aparición de nuevas medidas de soporte y de la optimización en las técnicas de resucitación, sino también por la aplicación de estas medidas a pacientes de mayor riesgo⁴.

HISTORIA:

Lo que hoy día se conoce como síndrome de disfunción multiorgánica se describe por primera vez en 1973 por NL. Tilney, como un síndrome clínico caracterizado por el fracaso progresivo y secuencial de múltiples órganos que aparecía como complicación en el postoperatorio de la cirugía del aneurisma abdominal roto⁵. Al inicial shock o fracaso cardiovascular, se sumaban el fracaso de la función respiratoria de forma precoz y más tardíamente el fallo hepático, gastrointestinal y metabólico⁶. Es desde entonces cuando se introducen los términos de “fallo orgánico progresivo o secuencial”⁶, “fallo multiorgánico”⁷ o “fracaso multisistémico”⁸ para describir esta entidad.

Aunque inicialmente fue por tanto descrito en enfermos postquirúrgicos y traumatológicos, posteriormente se ha extendido al amplio abanico de enfermos críticos.

En el año 1991 se celebró una conferencia de consenso (ACCP/SCCM Consensus Conference Committee) estableciendo una serie de definiciones básicas, tanto de este proceso como del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), ambos en prevalencia y coexistentes frecuentemente.

Es entonces cuando se sustituye el término “fracaso multiorgánico” por “*síndrome de disfunción multiorgánica*”. Esta definición parece englobar mejor el concepto, ya que esta entidad es un proceso *dinámico*, cambiante en el tiempo, y *continuo*, y por lo tanto el término fracaso se considera menos apropiado por describir una situación de “todo o nada”, “presencia o ausencia”. La terminología de síndrome de disfunción multiorgánica describe mejor los cambios continuos que ocurren en la función de un órgano tras una agresión, es decir, incluye tanto el fallo completo de un órgano (p.e.:

oliguria), como la posible alteración de la función que sólo produce cambios analíticos (p.e.: aumento de las cifras de creatinina)⁴.

En el año 2001 estas definiciones fueron revisadas por la sociedad Americana y Europea de medicina intensiva, añadiendo pocas modificaciones, pero si animando al desarrollo y uso de escalas que describan de forma cuantitativa la disfunción orgánica⁹.

ETIOPATOGENIA:

Los primeros trabajos de investigación y los hallazgos anatómo-patológicos de necropsias practicadas a estos enfermos (con diagnósticos primarios muy diferentes), hicieron pensar en un sustrato fisiopatológico común⁶.

El primer mecanismo fisiopatológico sospechado fue una respuesta inflamatoria descontrolada y la activación masiva de mediadores de la inflamación. Se plantearon distintos estudios sobre el papel de mediadores inflamatorios (interleukinas, factor activador plaquetario, factor de necrosis tisular, eicosanoides...), con el fin de disminuir la incidencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, paliar sus consecuencias y encontrar nuevas terapias.

Tras estas primeras investigaciones y dada la escasa mejoría después del tratamiento de la respuesta inflamatoria se plantean nuevas hipótesis fisiopatológicas. Recientes trabajos investigan el papel de la de la hipoperfusión tisular¹⁰, las alteraciones metabólicas¹¹, o la disfunción del sistema autonómico¹².

Aunque inicialmente se propuso como un signo de infección oculta e incontrolada^{8,13}, posteriormente ha sido bien documentado que puede ocurrir después de diversas condiciones clínicas^{14,15,16}, pero se hace necesario reseñar que la hipoxia y la infección son variables que contribuyen al desarrollo de este síndrome, tal vez incluso como factores precipitantes.

En resumen, a día de hoy lo que parece claro es que existen una serie de agresiones (Figura 1), entre las que hay que resaltar la infección y el shock como claros factores

predisponentes, capaces de inducir una respuesta inflamatoria desmesurada que iniciará una cascada de eventos que culminarán en un final común: el daño celular y como consecuencia el fallo orgánico. Es por tanto un proceso de etiología compleja y multifactorial, puesto que van a intervenir factores dependientes del paciente, del tratamiento instaurado y del propio “insulto”, con un mecanismo fisiopatológico común, y en el que sigue habiendo cuestiones por aclarar¹⁷.

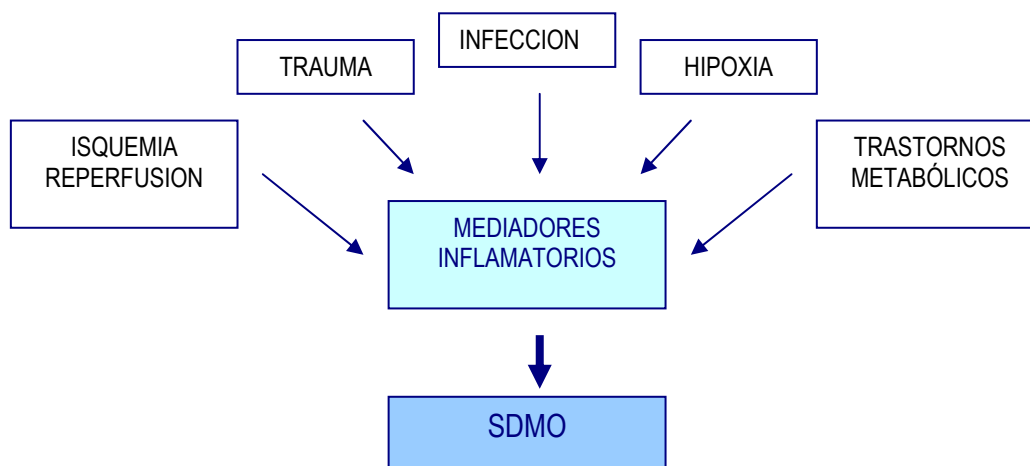


Figura 1: Mecanismos fisiopatológicos del SDMO.

FACTORES ASOCIADOS:

Existen diversos trabajos en la literatura que tratan de reflejar los factores asociados a la aparición de fallo multiorgánico con el mismo fin que los estudios fisiopatológicos: encontrar nuevas terapias y medidas que disminuyan la incidencia de la disfunción multiorgánica y sus consecuencias.

DD. Tran y colaboradores¹⁸ realizan un estudio retrospectivo, en una UCI médica, en el que además de estudiar la supervivencia de los enfermos con SDMO, identifican aquellos factores de riesgo asociados al desarrollo de la disfunción multiorgánica. Destacando que los enfermos con mayor número de comorbilidades evolucionaron más frecuentemente a SDMO. Otras variables halladas por ellos y coincidentes con otros

estudios fueron: la presencia de infección, el shock, la edad (mayor de 65 años) y la gravedad al ingreso entre otros^{15, 19}.

En la Tabla 1 se muestran los principales factores que se han visto ligados a la aparición del SDMO.

Factores asociados
Infección
Shock
Edad (>65 años)
Gravedad al ingreso
Comorbilidades
Motivo de ingreso
Tiempo de instauración del tratamiento
Resucitación masiva
Uso masivo de hemoderivados

Tabla 1: Factores asociados al desarrollo de la DMO.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD:

Está ampliamente referido en la literatura que el síndrome de disfunción multiorgánica asocia una alta mortalidad y morbilidad, e incluso ha llegado a ser descrito como la mayor causa de mortalidad y morbilidad del paciente crítico²⁰, ya que supone el 80% de las muertes de cuidados intensivos^{1,3}.

La mortalidad hospitalaria asociada al SDMO se sitúa aproximadamente entre el 45% y el 50%^{21,22}. Aunque es necesario destacar que la proporción de muertes recogida en los distintos estudios es muy fluctuante, entre un 20-100%, dependiendo del número de órganos en fallo, de la severidad del fracaso o del grado de la disfunción, así como del tipo de combinación de fracasos²³.

Además de los factores citados anteriormente: la severidad del fracaso, el grado de disfunción y el número de órganos en fallo, también está recogido que influye en la mortalidad el tiempo que se mantiene el fallo²⁴. Otra variable asociada al riesgo de muerte en los enfermos críticos en general y particularmente en los enfermos con SDMO ha sido la edad¹.

Si los enfermos que desarrollan disfunción multiorgánica (DMO) asocian una alta mortalidad, también son más susceptibles de presentar complicaciones, de requerir mayores medidas de soporte y numerosa monitorización. Por estos motivos son pacientes que van a necesitar estancias más prolongadas²⁵, tanto en UCI como en el hospital, y por ello son los que consumirán un alto número de recursos humanos y materiales, conllevando consecuentemente elevados costes³.

ESCALAS DE SEVERIDAD

Dada la complejidad del enfermo crítico y la progresión médica tecnológica se hace necesaria la mejora en las herramientas que cuantifican la gravedad y el pronóstico de estos enfermos.

Por ello en los años 80 comienzan a desarrollarse los *scores o escalas de severidad*, con la intención de tener elementos más sensibles y objetivos que permitan analizar gravedad, estratificar enfermos y, obtener información pronostica como determinar el riesgo de morir durante su estancia hospitalaria. El posterior avance en la década de los 90 en el conocimiento de determinadas entidades clínicas, entre las que se encuentra el SDMO, implica también un avance en la capacidad diagnóstica, descriptiva y de evaluación de estos pacientes.

Con estos fines se crean principalmente dos tipos de escalas:

- Aquellas que fijan su objetivo en la supervivencia y que fueron las primeras en surgir, denominadas **escalas de gravedad**.
- Escalas cuyo objetivo es describir: determinar el número de órganos en disfunción, la magnitud de las disfunciones encontradas...Es decir la morbilidad. Son los **índices de disfunción multiorgánica**.

Para examinar la fiabilidad de cualquier escala se realizan estudios de **validación**. Esta validación es entendida como la evaluación de la exactitud diagnóstica y pronostica de la escala, englobando análisis de **discriminación** y de **calibración**.

- Por *discriminación* entendemos la capacidad de toda escala de clasificar correctamente a los enfermos según una variable dada (p.e: mortalidad).
- La *calibración* consiste en valorar la capacidad de la escala en clasificar correctamente los enfermos en todo el rango de valores que pueda tener el índice en cuestión.

ESCALAS DE GRAVEDAD:

Las escalas de gravedad fueron diseñadas principalmente para determinar mortalidad. Dentro de estas escalas, las dos más usadas y más ampliamente validadas son el “*Acute physiology and chronic health evaluation*” (APACHE)^{26,27}, en sus distintas versiones (Apéndices I y II), y el “*Simplified acute physiology score*” (SAPS)²⁸ tanto el inicial como el desarrollado posteriormente en los años 90 (Apéndice III).

Estos scores, a través de un modelo multivariante, permiten cuantificar la gravedad de los pacientes críticos mediante la puntuación de los peores valores obtenidos en las primeras 24 horas de ingreso. Incluyen variables fisiológicas (TA, FC, T^a, PO₂, Cr...), datos demográficos (edad), y de comorbilidad del paciente. Son predictores de muerte ya que en función de la puntuación total es posible estimar la probabilidad de muerte durante su ingreso en el hospital²⁹.

El uso de estas escalas de valoración en la UCI tiene utilidad para comparar grupos de pacientes en ensayos clínicos, asignación de recursos, determinar políticas asistenciales mediante el cálculo de la razón de estandarización de mortalidad, para facilitar la toma de decisiones (adecuación del esfuerzo terapéutico en futilidad), para la descripción de los enfermos ingresados, así como guía del manejo o del tratamiento que recibe el paciente.

Las escalas de gravedad al ser recogidas en el momento de ingresar no evalúan otros factores que ocurren durante la estancia en UCI y que también influyen en la supervivencia³⁰. Es decir, si tenemos en cuenta que aquellos enfermos con puntuaciones elevadas mueren pronto y que aquellos paciente con scores bajos reciben el alta rápida, tenemos en las primeras 24 horas un subgrupo de enfermos, los que presentan valores intermedios en las escalas, que son los que van a permanecer más tiempo en la UCI y en los que se hace necesario describir que pasa con ellos³¹, que complicaciones surgen o que variables pueden asociarse al desenlace final de los mismos. Para ello se crean nuevos instrumentos de medición, denominados **índices de disfunción orgánica** (Tabla 2).

ÍNDICES DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA:

Los índices de disfunción orgánica en su desarrollo no fijan su objetivo en la mortalidad, sino que están centrados en la morbilidad: en las complicaciones y sucesos que se desarrollan durante la estancia hospitalaria (Tabla 2).

Escalas de gravedad (APACHE, SAPS)	Índices disfunción orgánica (MODS, LODS, SOFA)
Mortalidad	Morbilidad
Predictores pronósticos	Descriptores de morbilidad
Frecuentemente complejos	Fáciles y simples de calcular
Recogidos en las primeras 24h	Recogidos de forma diaria
No información individual	Información individualizada de cada órgano

Tabla 2: Diferencias entre las escalas de gravedad y los índices de disfunción orgánica.

Estos índices se constituyeron en función de una serie de variables que reunían características consideradas como “ideales”:

- 1) Variables *continúas*, medidas en escala, dado que el SDMO es un proceso dinámico y no un evento;
- 2) Variables que se puedan recoger de manera *diaria*, ya que el tiempo es un factor fundamental;
- 3) Variables *simples*, medibles de manera rutinaria en cualquier centro hospitalario, *específicas* de cada órgano y en la medida de lo posible *independientes* del tratamiento²⁰.

Aunque estos scores surgen inicialmente para describir y cuantificar la función de un órgano y no fueron diseñados para predecir mortalidad, es obvia la relación entre la puntuación obtenida y el riesgo de muerte, y en diversos estudios ha sido demostrada³⁰. En la actualidad la posibilidad de establecer un pronóstico objetivo sobre la evolución del paciente constituye una de sus mayores utilidades.

Los principales índices de disfunción multiorgánica son:

- **SOFA**: Creado por el grupo de trabajo sobre la sepsis de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva en 1994. Inicialmente concebido para enfermos sépticos por lo que se llamó: “*sepsis-related organ failure assessment*” (SOFA score)²⁰. Más tarde su uso no quedó restringido únicamente a la sepsis y desde entonces las iniciales corresponden a “*sequential organ failure assessment score*” (Apéndice IV).

Fue diseñado en un estudio retrospectivo sobre una base de datos internacional de 1643 enfermos sépticos, a los que se les aplicó el score en las primeras 24 horas de ingreso en UCI, demostrándose una buena correlación con la mortalidad²⁰. Posteriormente se han realizado distintos estudios para confirmar estos resultados, en ellos se ha validado el uso de esta escala primero para enfermos traumatológicos y después para todos los enfermos críticos³¹.

Los criterios usados para definir que órganos se incluían en este score, los marcadores que cuantificaban la función y el límite entre fracaso y disfunción, se determinaron por consenso tras distintos estudios. Finalmente se decidió incluir 6 sistemas orgánicos: respiratorio, cardiovascular, hematológico, renal, hepático y neurológico. Cada órgano es una escala que puntúa entre 0-4 de acuerdo al grado de disfunción o fracaso, siendo el 0 el valor asignado para una función normal. El fracaso de un órgano se determina por una puntuación ≥ 3 .

Se recogen los peores valores de cada día, de esta forma es posible analizar un órgano de forma individual y al mismo tiempo obtener una puntuación global. El SDMO es comúnmente definido por el número de órganos en fallo (generalmente ≥ 2) más que por el grado de disfunción del órgano²⁰.

- **MODS**: Creado con posterioridad, en 1995, por John Marshall. Después de realizar una revisión en la literatura desarrolla el “*Multiple organ dysfunction score*” (MODS). Identificaron los descriptores óptimos de cada órgano y a continuación los validaron. Es también un mecanismo de puntuación de los 6 sistemas orgánicos analizados (respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, hematológico y neurológico),

otorgándoles un valor entre 0-4 según la magnitud de la disfunción (Apéndice V). Este sistema de puntuación se correlacionó estrechamente con la mortalidad en UCI¹.

• **LODS:** En 1996 Jean Roger Le Gall desarrolla el “*Logistic organ dysfunction score*” (LODS), que analiza los mismos 6 sistemas que los dos scores anteriores, utilizando una mayor posibilidad de parámetros para cada uno de ellos. Al igual que las otras escalas otorga una puntuación según la severidad de la disfunción, pero otorga además un valor relativo a la disfunción existente según sea el órgano o sistema comprometido. Fue diseñado para ser recogido una única vez, en el momento del ingreso. Es una escala que apenas se ha utilizado en estudios clínicos³² (Tabla 3³³).

Órgano	Variable	SOFA	LODS	MODS
Respiratorio	PaO ₂ /FiO ₂	Si	Si	Si
	VM	Si	Si	
Hematológico	Plaquetas	Si	Si	Si
	Recuento leucocitos		Si	
Hepático	Bilirrubina	Si	Si	Si
	TP		Si	
Cardiovascular	PAM	Si		
	Tensión arterial sistólica		Si	
	FC		Si	
	Presión ajustada al pulso			Si
	Dopamina	Si		
	Dobutamina	Si		
	Adrenalina	Si		
	Noradrenalina	Si		
SNC	GSC	Si	Si	Si
Renal	Creatinina	Si	Si	Si
	BUN		Si	
	Diuresis	Si	Si	

Tabla 3: Variables incluidas en el cálculo de los distintos índices de disfunción orgánica.

La capacidad de discriminar para todos los índices (MODS, LODS, SOFA) es buena (AUROC >0.80)²³.

La principal diferencia entre SOFA y MODS es el modo de valorar el grado de disfunción cardiovascular. El MODS utiliza una variable denominada “presión ajustada al pulso”, definida por el resultado de multiplicar la frecuencia cardiaca por el ratio de la presión venosa central entre la presión arterial media (PAM), y aunque es relativamente simple, no tiene en cuenta el impacto del tratamiento que puede normalizar las variables. El SOFA usa la PAM y el uso de vasopresores para cuantificar la función cardiovascular.

En un estudio prospectivo observacional, en el que tanto el SOFA como el MODS fueron calculados en el momento de ingresar, así como cada 48 horas hasta el alta, se evaluó la capacidad pronóstica de ambas escalas. Incluyeron 949 pacientes ingresados en UCI, y fueron comparados los dos scores a las 24 horas, a las 48 horas, y al final, así como con el APACHE II al ingreso. Tanto el SOFA, como el MODS presentaron buena correlación pronóstica en términos de mortalidad y con el APACHE II. La única diferencia encontrada fue que el SOFA máximo cardiovascular fue mejor predictor de mortalidad que el máximo valor cardiovascular MODS³⁴.

• **Índices orgánicos secuenciales: SOFA secuencial.** Entendiendo la disfunción multiorgánica como un proceso dinámico (continuidad de cambios en la función de un órgano) y cambiante a lo largo del tiempo, se hace necesario el uso de sistemas o de escalas que permitan la evaluación diaria, es decir lo que se llama en la literatura de manera secuencial. El SOFA ofrece esta posibilidad y con ello han surgido scores derivados, como son el SOFA máximo o el delta SOFA entre otros, demostrándose en distintos trabajos que tanto el SOFA recogido al ingreso, como sus derivados se correlacionan bien con la mortalidad^{30,35}. También hay estudios para validar el uso secuencial del MODS, encontrando que este índice se correlacionó estrechamente con la mortalidad en UCI tanto con los valores obtenidos durante las primeras 24 horas desde la admisión, como cuando se aplicaba durante la evolución, mostrando una buena capacidad discriminante (valores AUROC de 0.936 para la población analizada y de 0.928 para el grupo de validación)¹. El sistema de puntuación LODS no ha sido validado para su uso repetido durante la estancia en UCI³⁴.

Los principales scores derivados de la recogida secuencial del SOFA son los siguientes:

- *Puntuación máxima de SOFA*: la peor puntuación SOFA obtenida durante el ingreso.
- *SOFA máximo*: la suma de las peores puntuaciones obtenidas en cada órgano durante todo el ingreso en UCI.
- *Delta SOFA*: Puntuación máxima SOFA – SOFA ingreso.
- *SOFA medio*: media de todos los SOFAs recogidos.
- *SOFA final*: Puntuación SOFA en el momento del alta de la UCI.

La evaluación diaria también hace posible describir de forma individual la disfunción o fracaso de un órgano, permitiendo la comparación entre distintos grupos de enfermos, determinar el beneficio de nuevas terapias³¹, valorar los cambios o los efectos secundarios al tratamiento³⁰, así como añadir información pronóstica e intentar facilitar la toma de decisiones^{30, 35,36}.

- De todos los índices de disfunción orgánica es el SOFA el score más utilizado. Al usar menos variables que otras escalas, es el más simple de recoger. Es además efectivo y se correlaciona bien con la supervivencia cuantitativa y objetiva, como se recoge de forma extensa en la literatura³⁷. Pero no sólo el SOFA al ingreso, sino que sus scores derivados han sido validados para mortalidad, presentando de buena a excelente capacidad discriminadora³⁸. Tal es el caso del trabajo realizado por Lopes Ferreira y colaboradores. Es un estudio prospectivo de cohortes en el que se incluyeron 352 pacientes, donde describen una mortalidad del 95% para un SOFA al ingreso > 11 y un AUROC para el SOFA máximo de 0.90³⁰, resultados similares a los encontrados por Moreno et al.³².

Por último decir de todos los índices de disfunción orgánica que si bien la capacidad predictiva es buena, todos estos scores presentan una pobre calibración, por lo que no existe suficiente evidencia para un uso individual, ni en la toma de decisiones particulares³³.

Por tanto existen múltiples trabajos que validan la capacidad de describir la disfunción multiorgánica por la escala SOFA, así como su capacidad predictora. Corroborar el comportamiento predictivo de las principales escalas de gravedad y de los índices de disfunción orgánica (al ingreso y derivados secuenciales) en nuestro ámbito de trabajo, forma parte de los objetivos del estudio, así como, no sólo su utilidad como predictores de muerte en UCI, sino de mortalidad y funcionalidad a medio – largo plazo, capacidad poco estudiada. De la misma manera que es interesante cuantificar el margen de mejora de las mismas, al analizar el comportamiento en una serie de enfermos con SDMO.

CALIDAD DE VIDA Y SITUACIÓN FUNCIONAL

Hasta hace poco tiempo los resultados en cuidados críticos se medían únicamente por mortalidad, el objetivo era la supervivencia, pero en los últimos años ha habido un incremento en la atención prestada a cómo sobreviven estos enfermos, aspecto de crucial importancia tanto para el médico como para los pacientes y sus familiares³⁹. Ese cómo sobreviven los enfermos es lo que podríamos llamar calidad de vida.

Dada la alta mortalidad del SDMO y la prevalencia del mismo, como ya hemos mencionado, así como el alto consumo de recursos hospitalarios que conlleva, parece obligado el valorar la repercusión de las medidas específicas y de soporte vital aplicadas a este tipo de enfermos, no sólo en cuanto a supervivencia sino también en cuanto a la calidad de vida posterior.

El concepto de **calidad de vida** es multidimensional y viene determinado por el completo bienestar físico, mental y social, y no sólo por la ausencia de enfermedad o de discapacidad (Organización Mundial de la Salud, OMS⁴⁰). En el área médica hablamos de calidad de vida relacionada con la salud, porque valoramos el impacto que tienen los problemas de salud y de las medidas aplicadas sobre la calidad de vida de los enfermos. Para tratar de objetivar o medir la calidad de vida se desarrollan una serie de escalas o cuestionarios que permitan su evaluación de una forma multidimensional.

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CRÍTICOS:

En la actualidad la calidad de vida se considera un relevante índice pronóstico en UCI, aunque hay muy pocos estudios sobre enfermos críticos. Esto es debido a que existe una gran confusión de términos tanto de los dominios que deben ser valorados, como sobre los conceptos y definiciones. En lo que si existe consenso es que esta evaluación debe ser global, incluyendo aspectos objetivos (capacidad funcional, funciones fisiológicas) y subjetivos (estados de ánimos, emociones, percepción de la propia salud...).

La calidad de vida a largo plazo ha sido descrita en enfermos traumatológicos^{41,42}, en pacientes críticos con pancreatitis⁴³ o con hemorragia intracraneal⁴⁴, así como en enfermos médico – quirúrgicos en general^{45,46}.

Escasos trabajos analizan el papel que juega el SDMO sobre la situación funcional posterior a la estancia en UCI.

Si se han descrito como factores asociados a un mayor deterioro de la calidad de vida en relación con el SDMO: la edad, la gravedad del proceso, el diagnóstico al ingreso, la existencia de comorbilidades y la propia situación funcional previa a la hospitalización⁴⁶.

ESCALAS DE VALORACIÓN:

Como decíamos previamente los sistemas de evaluación de la calidad de vida deben de ser multidimensionales, es decir evaluar una dimensión física, una social, otra de funcionalidad y también una dimensión mental. Por tanto van a incluir un componente subjetivo y un componente objetivo⁴⁷. Asimismo es necesario que sean índices seguros, con consistencia interna, en los que no existan contradicciones; además de ser reproducibles y sensibles, para detectar pequeñas variaciones.

Estas escalas de valoración pueden ser *genéricas* (para cualquier enfermo, con componentes objetivos y subjetivos), *específicas de una enfermedad* o *específicas de un dominio* (valoran únicamente una dimensión de la calidad de vida).

En el caso de los enfermos críticos usaremos escalas genéricas, ya que son un grupo heterogéneo de enfermos. En ocasiones, en función de lo que queramos valorar, podrán ser escalas de dominio específicas. Otra peculiaridad en nuestros pacientes es que es probable que no sean ellos quienes respondan los cuestionarios (al menos al ingreso en UCI), por lo que deberían poder ser completados por un familiar.

También en el ámbito de la medicina intensiva tiene gran valor evaluar no sólo el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida, sino también de las medidas y los

tratamientos aplicados. Para ello los índices funcionales deberían permitir no sólo un seguimiento al alta, sino también una valoración previa al ingreso en UCI, de tal forma que al comparar las dos situaciones, antes y después, se revelaría tanto el impacto de la enfermedad como del ingreso.

Escalas creadas con estos fines son: *Nottingham Health profile* (NHP)⁴⁸, *EuroQoL-5D* (EQ5D)^{49,50}, *Medical outcomes study 36 items Short Form General Health survey* (SF36)^{51,52}, *Sickness Impact Profile* (SIP)⁵³, *Project for the Epidemiological Analysis of Critical Care Patients* (PAEEC)⁴⁷. Si bien difieren en el número de ítems que las componen y en la complejidad, todas ellas son multidimensionales, genéricas y con evidencia de su uso en la literatura. Las tres últimas citadas (SF36, SIP y PAEEC) han sido validadas para su uso en enfermos críticos.

- **Índice de Barthel.** (Apéndice VI). Podríamos decir, a diferencia de las anteriores, que es una escala dominio específica, ya que es un instrumento ampliamente utilizado para evaluar situación funcional, creado en 1955 por un equipo interdisciplinario⁵⁴, recomendado por la British Geriatrics Society, y siendo en la actualidad la escala más utilizada internacionalmente⁵⁵. Mide la capacidad de la persona para la realización de diez actividades básicas de la vida diaria, obteniéndose una estimación cuantitativa del grado de dependencia del sujeto. Los valores asignados a cada actividad dependen del tiempo empleado en su realización y de la necesidad de ayuda para llevarla a cabo. La puntuación puede ser de 0, 5, 10 ó 15, obteniéndose una puntuación final cuyo rango va desde el 0 (dependiente total) hasta el 100 (completamente independiente)⁵⁶.

Se ha venido utilizando desde que fue propuesto y ha dado lugar a múltiples versiones, además de servir como estándar para la comparación con otras escalas. Es una medida sencilla de aplicar, capaz de detectar cambios, fácil de interpretar, con alto grado de fiabilidad y validez concurrente con el índice de Katz.

- **Escala PAEEC.** (Apéndice VII). Es una escala diseñada para valoración de calidad de vida de forma específica en enfermos críticos, tanto en las 24 horas previas al ingreso, como para un posterior seguimiento al alta. Se trata de un cuestionario desarrollado por el estudio PAEEC (Project for the epidemiological analysis of critical care patients), estudio multicéntrico que pretende definir los distintos tipos de enfermos

críticos y la actividad terapéutica desarrollada en las UCIs españolas⁵⁷. La escala fue validada en un estudio sobre 578 pacientes críticos, demostrando que cumplía los requisitos de validez y de reproducibilidad⁴⁷.

La escala PAEEC incluye 15 ítems agrupados en tres dominios: funciones fisiológicas (4 ítems), capacidad funcional (8 ítems) y un tercero de aspectos subjetivos (3 ítems). Cada una de las variables recibe una puntuación que varía entre 0 y 3, completando la escala un rango que va desde el 0 hasta el 29. El 0 correspondería a la normalidad y según se incrementa el score empeora la calidad de vida⁴⁷.

En suma, a día de hoy la valoración de la calidad de vida de los pacientes posterior a una estancia hospitalaria es un índice pronóstico notable, por lo tanto evaluar las consecuencias que el SDMO tiene sobre la calidad de vida de nuestros pacientes parece obvio. Por el mismo motivo, surgen en la actualidad nuevas escalas e índices de valoración funcional, pero es necesario el empleo de escalas validadas para enfermos críticos, y el uso de otros índices ya ampliamente utilizados y que sirvan como estándares para comparaciones como es el caso del índice de Barthel.

En resumen, es la disfunción multiorgánica una entidad clínica cada vez más prevalente, con un serio impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes críticos, como ha sido documentado en la literatura. Pero igualmente conocida es la transformación que han sufrido los cuidados intensivos en las últimas décadas, tanto desde el punto de vista médico y tecnológico, como en las características y en la longevidad de los pacientes, cambios que potencialmente podrían modificar los factores de riesgo y la supervivencia del SDMO, así como variar la capacidad predictiva de las principales escalas de gravedad e índices de disfunción orgánica.

Además la capacidad funcional y la calidad de vida a medio y largo plazo de los enfermos críticos en general y de aquellos que sobreviven al fracaso multiorgánico en particular, no ha sido objeto de estudio hasta los últimos años y es ignorado el impacto de la UCI sobre la misma.

En la actualidad, por tanto, ¿todos los pacientes que desarrollan SDMO fallecen?, y si no fallecen, ¿quedan con secuelas tan incapacitantes que podría considerarse el soporte vital inútil? Si esto fuera así, ¿la exclusión de estos pacientes mejoraría la eficacia y la eficiencia de nuestras unidades? Es evidente que estas respuestas no se conocen, por ello en este estudio se ha pretendido analizar la incidencia de la DMO y su impacto en la morbilidad, así como en la calidad de vida de nuestros enfermos a medio/ largo plazo. Igualmente intentamos conocer como se comportan los índices de disfunción orgánica y las escalas de gravedad en la predicción de muerte ó mala situación funcional en nuestro ámbito de trabajo.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

El aumento de la prevalencia del SDMO se ha visto asociado a la aparición y el avance de nuevas medidas de soporte, por lo que conocer las causas y las características de los enfermos que desarrollan disfunción multiorgánica, tendría utilidad en la medida en que algunos de los factores podrían ser modificables.

Asimismo el conocimiento de la evolución de estos enfermos, una mayor comprensión de aquellas variables relacionadas con la mortalidad y el estudio de la situación funcional a largo plazo de los enfermos que superaron un episodio de SDMO, resultaría trascendente fundamentalmente para su manejo y prevención clínica.

Del mismo modo, podría ser de enorme interés valorar la capacidad predictiva de las distintas escalas de gravedad e índices de disfunción orgánica en una cohorte de enfermos con SDMO, y la creación de una escala de gravedad que permitiera una valoración del desenlace final de estos enfermos a medio y largo plazo.

Si los resultados de nuestro estudio fueran concluyentes, estaríamos en condiciones de ofrecer una herramienta clínica que permitiera predecir la evolución funcional en pacientes con SDMO, sobre la base de la identificación previa de los factores asociados al desarrollo, evolución y gravedad del proceso.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

En el presente estudio nos hemos marcado los siguientes:

OBJETIVOS PRINCIPALES:

- Conocer la incidencia de la DMO y describir las principales características de los enfermos que desarrollan o ingresan con dicho síndrome en una UCI médica.
- Analizar la morbilidad y la mortalidad asociada a este síndrome.
- Valorar la situación funcional y la calidad de vida posterior de los pacientes que sobreviven a un episodio de DMO.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Identificar los principales factores de riesgo de mala evolución en los enfermos con disfunción multiorgánica.
- Conocer el comportamiento de la capacidad predictiva de las principales escalas de gravedad e índices de disfunción orgánica.
- Estudiar la capacidad discriminativa del SOFA secuencial y de los scores derivados del mismo.
- Ofrecer una escala de gravedad que permita conocer la probabilidad de supervivencia y buena situación funcional a medio/ largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo de cohortes, realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos polivalente de 24 camas, de un hospital terciario de Madrid. Se realizó entre los meses de Enero y Septiembre del 2008.

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluyeron todos los pacientes adultos (mayores de 18 años) que ingresaron en la unidad, durante un período superior a 24 horas, independientemente de la causa que motivara su ingreso. En caso de reingreso en la unidad, sólo se incluyó el primer evento.

2. DATOS RECOGIDOS:

2.1 A su ingreso en UCI:

- Se recogieron la *edad*, el *sexo*, el *motivo de ingreso*, la *procedencia* (servicio de urgencias o planta de hospitalización), los principales *antecedentes personales* y como valoración global de las comorbilidades previas los *índices de McCabe/Jackson* (valoración subjetiva de las comorbilidades en función del tiempo, Apéndice VIII) y *de Charlson* (puntuación global en función de las comorbilidades, Apéndice VIII). Se recogió también la *calidad de vida o situación funcional* previa al ingreso valorada por la *escala de Barthel* (Apéndice VI).

- Se tomó una muestra de sangre para la determinación de *análisis bioquímico* completo (glucemia, urea, creatinina, bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, CPK, LDH, amilasa, proteínas totales, sodio, potasio, calcio y ácido láctico), *hemograma* (determinación de plaquetas, recuento leucocitario y fórmula, cifras de hemoglobina y número de hematíes), *estudio de coagulación* con tiempo de fibrinógeno y *gasometría* (pH, PaO₂, PaCO₂, bicarbonato, saturación arterial de oxígeno).

Esta batería de análisis sanguíneo, tanto al ingreso como durante su estancia en UCI, forma parte del protocolo asistencial a todo paciente que ingresa en la unidad, y que podía ser ampliado a criterio de los médicos encargados de la asistencia del paciente según la patología del mismo.

- Se establecieron los siguientes **motivos de ingresos**: *insuficiencia respiratoria* (hipoxemia o hipercapnia, asociada a taquipnea y signos de trabajo respiratorio), *shock* (hipotensión o signos de hipoperfusión tisular mantenida), *deterioro neurológico* (entendido como cualquier disminución del nivel de conciencia), *parada cardiorrespiratoria* (PCR) y *descompensación metabólica* como *cetoacidosis diabética* (CAD).

- Los enfermos fueron clasificados en diez **categorías de ingreso**:
 - *Respiratorios*: incluye enfermos con insuficiencia respiratoria crónica reagudizada (EPOC, enfermedad restrictiva pulmonar y extrapulmonar).
 - *Cardiológicos*: episodios de descompensación de insuficiencia cardíaca congestiva por cardiopatía isquémica crónica, miocardiopatías o valvulopatías. Síndrome coronario agudo.
 - *Neurológicos*: aquellos enfermos con accidente cerebro vascular agudo (ACVA) isquémico o hemorrágico.
 - *Sépticos*: enfermos con infección activa documentada asociada a respuesta inflamatoria sistémica.
 - *Digestivos*: enfermos con hepatopatías crónicas descompensadas, pancreatitis y episodios de hemorragia digestiva (HDA).
 - *Metabólicos*: pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas, del equilibrio ácido-base, episodios de cetoacidosis diabética o urgencias endocrinológicas.
 - *Nefrológicos*: aquellos pacientes con disfunción renal aguda o insuficiencia renal crónica reagudizada.
 - *Hematológicos*: incluye enfermos con displasias hematológicas y enfermos con complicaciones asociadas al trasplante de médula ósea.
 - *Intoxicaciones* tanto de origen polimedicamentoso, como por consumo de drogas de abuso.
 - *Parada cardiorrespiratoria*.

2.2 Durante su estancia en UCI:

- Se reflejó de manera continua, registrado en la gráfica de enfermería, la *frecuencia cardiaca*, la *frecuencia respiratoria*, la *tensión arterial*, la *presión venosa central* (si el paciente era portador de catéter venoso central), el *estado neurológico*, la *temperatura*, la *saturación percutánea de oxígeno* y los *parámetros y días de ventilación mecánica* o la *fracción inhalada de oxígeno* (si necesita aporte con mascarilla tipo venturi o gafas nasales), la necesidad de *fármacos vasoactivos* y las *técnicas de depuración extrarrenal*; como monitorización rutinaria que puede ser completada con otros parámetros según los requerimientos del enfermo.

- La recogida de datos se completó con el registro de las *complicaciones* evolutivas, infecciosas y no infecciosas. Las *complicaciones infecciosas* recogidas fueron:

- *Neumonía asociada a ventilación mecánica* (NAVM): Definida como presencia de infiltrados radiológicos pulmonares nuevos y/o progresivos en un paciente con más de 48 horas de ventilación mecánica, junto con dos o más de los siguientes criterios: secreciones purulentas, fiebre ($>38.5^{\circ}$) o hipotermia ($<36^{\circ}$), leucocitosis o leucopenia, recuento bacteriano significativo en muestras respiratorias y/o deterioro del intercambio gaseoso (reducción de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 >15\%$ en las últimas 48 horas no atribuible a otras causas)⁵⁸.

- *Sepsis por catéter*: presencia de al menos dos criterios de respuesta inflamatoria sistémica, hemocultivos positivos y confirmación de aislamiento microbiológico en el catéter vascular. Entendemos por síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, alteración del recuento de leucocitos ($\text{leucocitos}/\text{mm}^3 >12.000$ ó <4.000 ó más del 10% de formas inmaduras), taquicardia (frecuencia cardiaca superior a 90 lpm), taquipnea (más de 20 rpm o $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$) o necesidad de ventilación mecánica⁴.

- *Diarrea infecciosa*: deposiciones diarreicas, con confirmación microbiológica de *Clostridium difficile*, asociadas o no a signos clínicos de SRIS.

- *Infección del tracto urinario*: pacientes portadores de sonda vesical, con aislamiento microbiológico de un único microorganismo ($>10^5$ colonias) y al menos dos criterios de SRIS.

Como *complicaciones no infecciosas* fueron registradas las siguientes:

- *Insuficiencia renal*: aumento de la cifra de creatinina ≥ 1.5 mg/dl o el doble de la cifra basal de la misma, asociado o no a disminución de la diuresis (< 0.5 mg/kg/h durante más de 6 horas), o necesidad de depuración extrarrenal, ya sea por insuficiencia renal aguda o crónica reagudizada⁵⁹.
- *Necesidad de técnicas de depuración extrarrenal* (HFVVC).
- *Arritmias*.
- *Síndrome del distrés respiratorio del adulto* (SDRA): infiltrado radiológico bilateral, $PaO_2 / FiO_2 < 200$ y PCP < 18 mmHg o ausencia de signos de insuficiencia cardiaca congestiva⁶⁰.
- *Eventos hemorrágicos*.
- *Muerte encefálica*: Exploración neurológica compatible (escala Glasgow de 3 puntos y ausencia de reflejos de tronco), falta de respuesta al test de atropina y de apnea, asociando una prueba instrumental complementaria al diagnóstico, bien un electroencefalograma o bien, pruebas de flujo sanguíneo cerebral (doppler transcraneal o gammagrafía cerebral)⁶¹.
- *ACVA hemorrágicos o isquémicos*.

- El seguimiento hospitalario de los pacientes continuó hasta el alta, completando la recogida de datos con el registro de los *días de estancia* en UCI y en el hospital, y el *estado al alta* tanto de la UCI como del hospital.

2.3 Escalas de gravedad:

- Todo esto permitió calcular la puntuación obtenida para cada una de las **escalas de gravedad** (APACHE II, APACHE III, SAPS II) e **índices de disfunción orgánica** (SOFA y MODS) incluidas en este estudio. Para su cálculo se tomó el peor valor de cada variable en las primeras 24 horas de ingreso. Los valores desconocidos fueron puntuados como valores normales. En el caso de la valoración neurológica por la escala de Glasgow en pacientes con sedación se determinó tomar como valor el previo al inicio de la sedación (Apéndices I-V).

- El registro continuo de los parámetros anteriormente citados, permitió asimismo la **recogida diaria del SOFA**. Esto hizo que se hayan podido calcular ciertos scores derivados, como son:

- La *puntuación máxima de SOFA*, entendiendo como tal la peor puntuación SOFA obtenida durante su ingreso.

- El *SOFA máximo* determinado por el sumatorio de las peores puntuaciones obtenidas en cada uno de los órganos.

- El *delta SOFA*, calculado a partir de la diferencia entre la puntuación máxima de SOFA y el SOFA al ingreso.

3. DEFINICIÓN DE SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA:

- Consideramos **fracaso de un órgano** una puntuación SOFA mayor o igual a tres, considerando una puntuación menor como disfunción, y la puntuación cero, como función normal.

- La **definición de SDMO** se determinó en base al SOFA, estableciendo como criterio una puntuación mayor o igual a tres, en dos o más órganos durante cualquier momento de su ingreso en UCI.

4. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO:

4.1 El seguimiento a largo plazo:

- Se realizó mediante entrevista telefónica a los 18 meses \pm 3 semanas del alta hospitalaria, en la que se completaron el índice de Barthel (Apéndice VI) y la escala PAEEC (Apéndice VII), bien por el propio enfermo o bien por un familiar directo (en caso de imposibilidad por su situación funcional). Fueron excluidos los pacientes de idioma extranjero (distinto al inglés, por dificultad para una correcta valoración

funcional) o aquellos en los que la falta de datos administrativos impidió la localización del enfermo o un familiar. Los pacientes que tras cuatro intentos de llamada en un período de dos semanas no se pudieron localizar se dieron por perdidos.

4.2 Desenlace a largo plazo:

- Si durante el tiempo transcurrido desde el alta hospitalaria hasta el momento de la encuesta el enfermo había fallecido, registramos la fecha del exitus y la causa del mismo.
- Teniendo en cuenta la situación funcional a largo plazo creamos una nueva variable, denominada muerte o dependencia severa a los 18 meses, en la cual equiparamos el resultado de muerte a un deterioro severo de la calidad de vida.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Llevamos a cabo un estudio prospectivo de los pacientes de la muestra, realizándose un primer análisis descriptivo y univariado, para posteriormente concluir con el análisis de mortalidad univariado y multivariado.

Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS 16.0.1 para Windows.

5.1 Estadística descriptiva:

En el estudio descriptivo las variables dicotómicas o categóricas se expresaron mediante porcentaje, mientras que las variables continuas se resumieron como media y desviación estándar si presentaban distribución normal, y como mediana y rango intercuartílico en caso contrario. Por tanto, todas las variables continuas se analizaron mediante el *test de Kolmogorov – Smirnov* para determinar la probabilidad de ajuste a una distribución normal (se descartó si $p < 0.05$).

5.2 Análisis de mortalidad:

Análisis univariante y multivariante. La variable dependiente tomada como referencia durante el análisis estadístico fue la mortalidad hospitalaria o la situación a los 18 meses, entendida como muerte o dependencia severa / supervivencia.

5.2.1 Análisis univariante:

En él se incluyeron todas las variables relativas a las características demográficas, gravedad, intervenciones terapéuticas y parámetros bioquímicos. Algunas variables que se consideraron incluidas en otras se excluyeron del modelo (por ejemplo, parámetros bioquímicos que determinan un fracaso orgánico).

- La comparación de medias entre variables continuas con distribución normal se realizó mediante el test *t-Student* (previa valoración de la homocedasticidad mediante el *test de Levene*), en cambio para las ajustadas a una distribución no normal se utilizó el test no paramétrico *U de Mann – Whitney*.
- Para la comparación de las variables categóricas se utilizó el *test de chi-cuadrado*, o el *test exacto de Fisher* cuando el número de casos en la tabla teórica fue inferior a 5 en alguna de las casillas.
- Realizamos el cálculo de *riesgo relativo* (RR) para las variables dicotómicas.

5.2.2 Análisis multivariante:

Se realizó partiendo de modelos máximos que incluían las variables significativas en el análisis univariado, así como las variables que aun sin cumplir esos criterios, resultaban más plausibles a priori en su relación con el SDMO.

- Inicialmente realizamos un análisis multivariante con el objetivo de encontrar aquellas variables que se asociaban de manera independiente a la mortalidad o a la dependencia severa (variables dependientes).

- Posteriormente se construyó otro modelo máximo con las variables significativas de los bloques anteriores, reintroduciendo además aquellas variables que se consideró que podían actuar como factor de confusión desde un punto de vista clínico-biológico.

5.3 Estudio de validación de las escalas de severidad:

El estudio de validación engloba análisis de calibración y de discriminación.

5.3.1 Discriminación:

Para su estudio empleamos el *área bajo la curva ROC* (AUROC)⁶² y los *índices de calidad diagnóstica* (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, coeficientes de probabilidad). Asumimos los valores de discriminación según el AUROC que se muestran en la Tabla 4.

AUROC	Nivel de discriminación
0.8 - 0.99	Muy bueno - Excelente
0.7 - 0.79	Bueno
0.6 - 0.69	Regular - Moderado
≤ 0.5	No discrimina

Tabla 4: Niveles de discriminación basados en el AUROC.

5.3.2 Calibración:

La estudiamos mediante el análisis de la bondad del ajuste, usando la técnica estadística descrita por *Hosmer – Lemeshow*⁶³, los gráficos de calibración que enfrentan frecuencias esperadas y observadas, el *coeficiente de correlación de Pearson* (r), y el *coeficiente de determinación* (r^2).

5.4 Creación de un modelo:

Creamos un modelo predictivo de evolución a largo plazo (supervivencia y funcionalidad a los 18 meses), asignando a cada variable incluida en el modelo obtenido

mediante análisis de regresión logística multivariante, una puntuación derivada del odds ratio de dicho modelo para cada variable.

- Validación del índice de riesgo creado en la población de inferencia, y en una muestra aleatoria de la misma, expresando los resultados como área bajo la curva ROC e índices de calidad diagnóstica.

- Cálculo de la probabilidad de muerte en función del rango de valores obtenidos y de la probabilidad pre-test en la nueva escala.

RESULTADOS

DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN GENERAL

Durante el período de estudio ingresaron en la UCI 481 pacientes. Fueron excluidos del trabajo un total de 12 enfermos: 5 de ellos porque ingresaron un período inferior a 24 horas, 2 durante el ingreso fueron trasladados a otros centros, otros 2 eran menores de 18 años, y 3 fueron reingresos. El número total de enfermos incluidos fue de 469.

Las principales características de la población se reflejan en la tabla 5. Recaltar que el lugar más frecuente de procedencia de los enfermos fue el servicio de urgencias, un 68.4%, completándose el total con enfermos que provenían de las plantas de hospitalización. Destacar que la situación funcional previa al ingreso, valorada por el índice de Barthel, era buena, encontrando que el 91.5% de los pacientes que ingresaron eran completamente independientes o presentaban una leve dependencia.

Edad	58 ± 18 años
Sexo	Varones 64.6%
	Mujeres 35.4%
Procedencia	Urgencias 68.4%
	Planta 31.6%
Indice de Barthel	Independiente 76%
	Dependiente leve 15%
	Dependiente moderado 4.5%
	Dependiente grave-total 4.1%
Indice de McCabe/Jackson	No fatal 58.8%
	Moderadamente fatal 38.4%
	Rápidamente fatal 2.8%
Indice de Charlson	2 (0-11)
Días de UCI	4 (2-97 días)
Días de hospital	16 (2-214 días)

Tabla 5: Características demográficas de la población general (% pacientes).

El motivo de ingreso más frecuente en la unidad fue la insuficiencia respiratoria, un 42.2% de los pacientes. El deterioro neurológico (31.3%) y el shock (18.6%) completaron las causas más comunes (Figura 2).

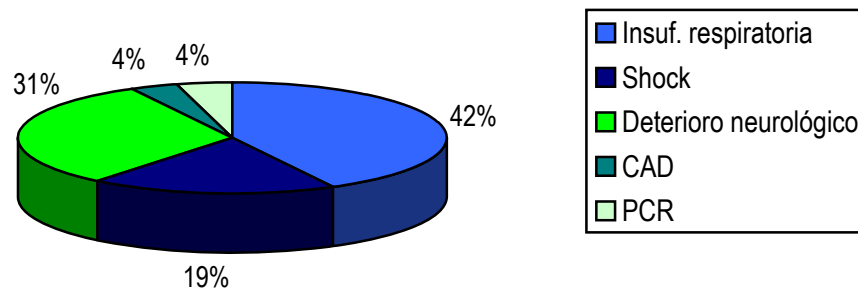


Figura 2: Motivo de ingreso en UCI (% pacientes).

Las principales categorías de ingreso se recogen en la tabla 6, siendo las más frecuentes: enfermos con patología respiratoria (25%), enfermos sépticos (18%) y pacientes neurológicos (23.7%).

Categorías de ingreso	Nº pacientes (%)
Patología Respiratoria	117 (25)
Patología Cardiológica	43 (9.2)
Patología Renal	8 (1.7)
Patología digestiva	34 (7.2)
PCR	10 (2.1)
Patología Neurológica	111 (23.7)
Patología Metabólica	24 (5.1)
Enfermos sépticos	85 (18)
Intoxicaciones	34 (7.2)
Patología Hematológica	3 (0.6)

Tabla 6: Categorías de ingreso en UCI.

La gravedad al ingreso determinada por los distintos scores y los índices de disfunción orgánica se muestra en la tabla 7.

Escalas de severidad	Valores
APACHE II	18.9 ± 7.8
APACHE III	58.4 ± 28.3
SAPS II	44.7 ± 15
SOFA	6.8 ± 3.9
MODS	5.7 ± 3.1

Tabla 7: Escalas de severidad al ingreso.

Durante el período de hospitalización, 223 pacientes (47.5%) presentaron fracaso respiratorio, de los cuáles el 22.7% cumplía criterios de distrés respiratorio (SDRA). La mediana de días de ventilación mecánica fue de 4 (0-55 días).

El 41.4% de la población general desarrolló SDMO en algún momento de su evolución.

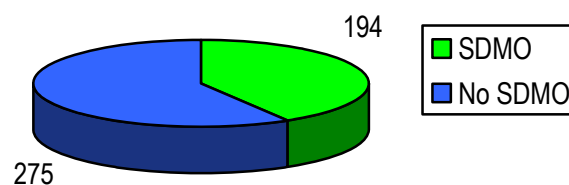


Figura 3: Número de pacientes con SDMO en la población general.

La mortalidad de la población general en UCI fue del 20.5%, y la hospitalaria del 26%. La mediana de días de ingreso en UCI fue de 4 (2-97 días) y de días de hospital de 16 (2-214 días).

DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON SDMO

De todos los pacientes ingresados durante el período de estudio, 194 desarrollaron en algún momento de su evolución disfunción multiorgánica, estando presente al ingreso en el 67% de los enfermos.

La edad media de los mismos fue de 58 ± 16 años. El 63.9% eran varones. Un 59.3% de los pacientes procedían del servicio de urgencias.

La causa más frecuente de ingreso en UCI nuevamente consistió en la insuficiencia respiratoria (39.2%). Otros motivos fueron: el deterioro neurológico en un 28.9% de los casos, el shock en un 23.7% de los enfermos y la PCR en el 8.2%. Los enfermos sépticos constituyeron la primera categoría de ingreso (24.7%), seguidos de los neurológicos (22.2%). El resto de categorías se recogen en la tabla 8.

Categorías de ingreso	Nº pacientes (%)
Patología Respiratoria	34 (17.5)
Patología Cardiológica	18 (9.3)
Patología Renal	4 (2.1)
Patología digestiva	21 (10.8)
PCR	8 (4.1)
Patología Neurológica	43 (22.2)
Patología Metabólica	2 (1)
Enfermos sépticos	48 (24.7)
Intoxicaciones	13 (6.7)
Patología Hematológica	3 (1.5)

Tabla 8: Categorías de ingreso en UCI de los pacientes con SDMO.

En cuanto a los antecedentes personales recogidos (Figura 4) los más comunes fueron la hipertensión (37.6%), la patología respiratoria previa (28.4%), algún tipo de hepatopatía (26.8%) y la patología cardiológica (24.2%).

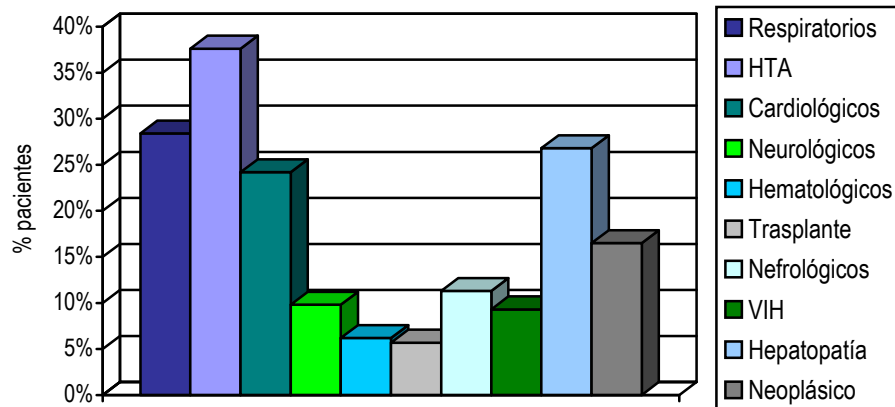


Figura 4: Antecedentes personales de los enfermos con SDMO.

Las comorbilidades previas también se valoraron de forma global mediante dos índices: el score de McCabe/Jackson que clasificó a tan sólo un 3% de los enfermos con patología de base rápidamente fatal (desenlace presumible antes de dos meses) y a un 54% de los casos no fatal (desenlace no esperable en los próximos cuatro años). El índice de Charlson presentó una puntuación media de 2.4 (0-11).

La calidad de vida anterior al ingreso según la escala Barthel fue de una buena situación funcional (independientes o dependientes leves) prácticamente en la totalidad de los pacientes, un 91.8%. Durante el período de estudio sólo ingresaron 6 enfermos en situación de dependencia grave o total.

Los valores medios de las escalas de gravedad y de los índices de disfunción orgánica medidos al ingreso están recogidos en la tabla 9.

Escalas de severidad	Valores
APACHE II	23.6 ± 7.1
APACHE III	76 ± 27.8
SAPS II	54.1 ± 14.3
SOFA	9.9 ± 3.6
MODS	8 ± 3

Tabla 9: Escalas de gravedad e índices de disfunción orgánica al ingreso.

La tabla 10 muestra los valores registrados para la escala SOFA puntuada de forma secuencial.

SOFA secuencial	Valores
SOFA 24h	9.4 ± 4.1
SOFA 48h	8.4 ± 3.9
SOFA 72h	7.8 ± 4
SOFA semana	7.2 ± 4
SOFA 14 días	6.5 ± 3.8
SOFA 21 días	6.3 ± 4.4
SOFA 28 días	4.4 ± 1.6
SOFA al alta	7.9 ± 5.7
SOFA máximo	12.5 ± 3.9
Puntuación máx. SOFA	11.9 ± 3.8
Delta SOFA	1 (0-13)

Tabla 10: SOFA secuencial.

Además la recogida secuencial del SOFA nos permitió valorar el comportamiento del score a lo largo del tiempo, encontrando que en las primeras 48 horas la escala había descendido en un 59.4% de los enfermos (Figura 5).

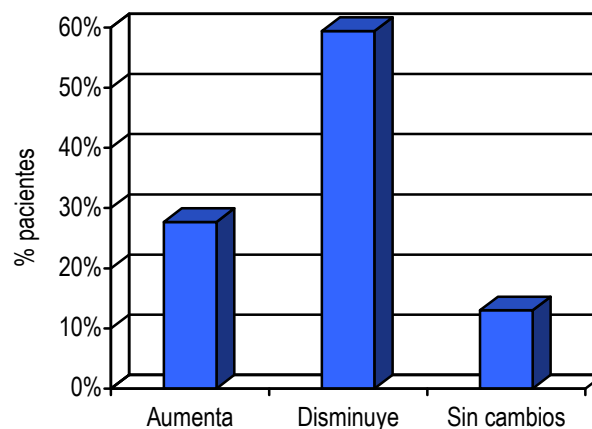


Figura 5: Comportamiento del SOFA a las 48 horas.

La sepsis fue la etiología del SDMO más frecuente (55% de los pacientes). Los motivos respiratorios (11.5%) y los cardiológicos (12%) completan los principales desencadenantes de la disfunción. Además en nuestra serie encontramos que aparece

asociada a deterioro neurológico severo en un 11.5% de los enfermos. Otras causas reseñables consistieron en: el fallo hepático (4.6%) y el fracaso renal agudo (2.5%).

El número de órganos en fallo al ingreso se refleja en el gráfico 6. Destacar que aproximadamente el 5% de los enfermos no presentaban ningún fracaso, y cerca del 8% tenían fallo de 4 o más órganos. Casi la mitad (46%) mostraban dos fracasos orgánicos.

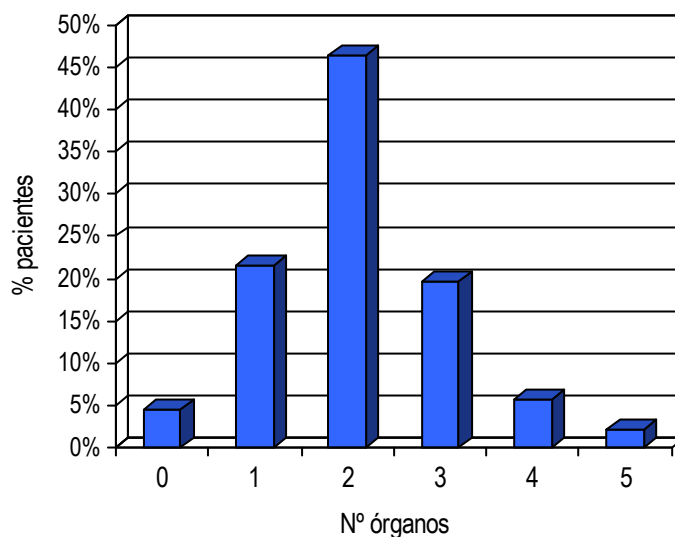


Figura 6: Número de órganos en fallo al ingreso.

Durante su estancia en UCI el máximo número de órganos en fracaso fue de dos para la mitad de los pacientes (49.2%), de tres para el 27% de la población, y el fracaso de más de cinco órganos estuvo presente en el 7.3% de los pacientes (Figura 7).

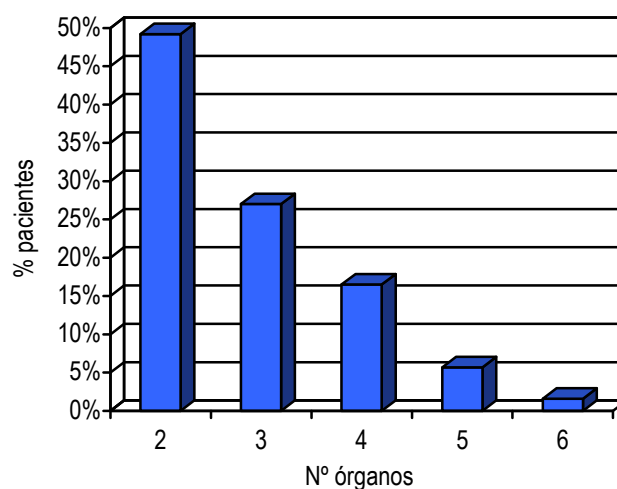


Figura 7: Número de órganos en fallo durante su evolución.

El fracaso respiratorio fue el más común, ya que 164 enfermos (84.5%) presentaron fracaso respiratorio a lo largo de su evolución y de todos los enfermos tan sólo uno preservó la función respiratoria. El 73.7% de los enfermos desarrolló fracaso hemodinámico y la mitad (52.1%) mostraron fallo neurológico durante su estancia. El fracaso hepático fue el menos frecuente, en un 19.1% de los enfermos (Figura 8).

Al ingreso el fracaso respiratorio estaba presente en el 78% de los enfermos, y aproximadamente la mitad de los pacientes (55.7%) se encontraba en fallo hemodinámico.

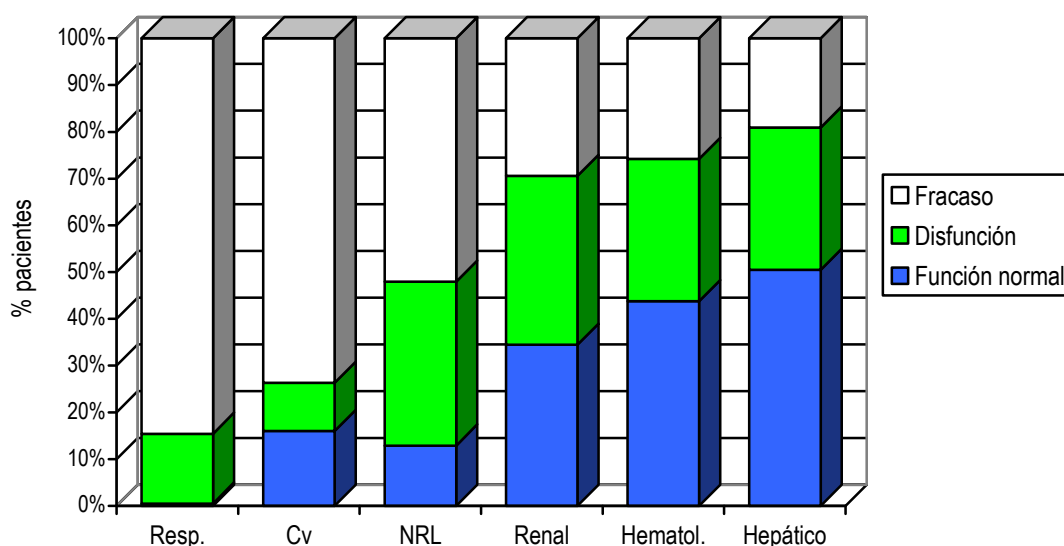


Figura 8: Comportamiento de los distintos órganos analizados.

La disfunción orgánica más común fue la renal (36.1%), aunque la disfunción hematológica, neurológica y hepática alcanzaron cifras similares (30.4%; 35%; 30.4%). Destacar que la disfunción cardiovascular fue la menos frecuente entre nuestros enfermos, un 10.3% (Figura 8).

Los siguientes gráficos muestran la escala SOFA desglosada por los distintos órganos evaluados, expresando el número de pacientes registrados en cada puntuación SOFA en el momento de ser admitidos en la unidad (Figura 9).

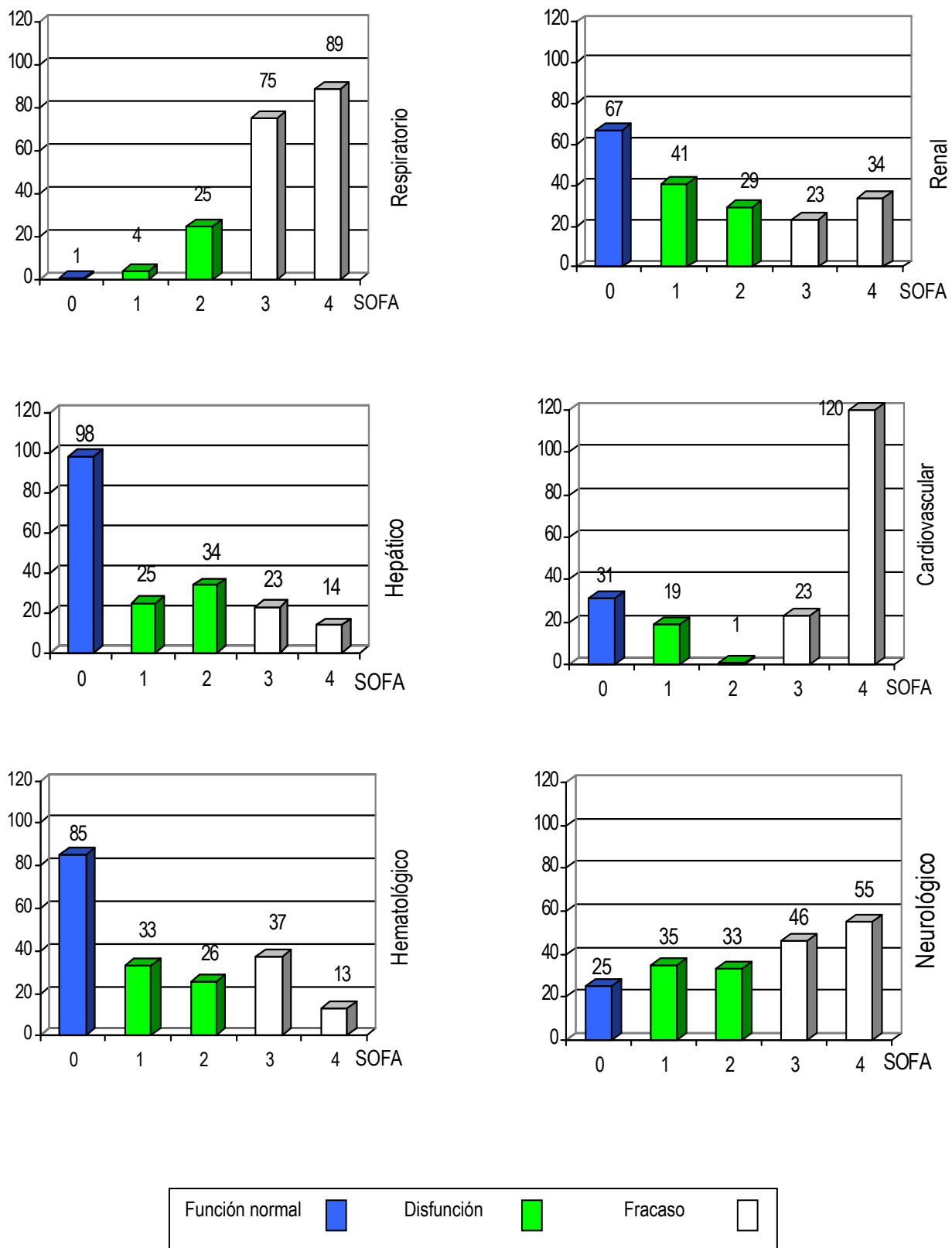


Figura 9: SOFA al ingreso desglosado por órganos.

Recogimos que, durante el ingreso, un 62.4% de los pacientes desarrollaron complicaciones evolutivas, siendo complicaciones infecciosas en el 31.4% de los pacientes y no infecciosas en un 52.1%. Además de los enfermos con fracaso respiratorio el 31.3% cumplía criterios de SDRA. La neumonía nosocomial fue la complicación infecciosa más frecuente (58 pacientes) y la insuficiencia renal la no infecciosa (59 pacientes), requiriendo técnicas de depuración extrarrenal (HFVVC) el 10.8% de los enfermos (Tabla 11).

Complicaciones Infecciosas		Complicaciones No infecciosas	
31.4%		52.1%	
Neumonía nosocomial	30.1%	Insuficiencia renal	30.4%
Diarrea por clostridium	4.1%	HFVVC	10.8%
Sepsis por catéter	6.7%	Arritmias	22.2%
ITU	<1%		

Tabla 11: Complicaciones en los enfermos con SDMO (% pacientes).

En un 29.9% de los enfermos con disfunción multiorgánica se realizó algún tipo de adecuación del esfuerzo terapéutico (retirada de tratamiento, no incremento de medidas o no instauración de las mismas).

La mortalidad de estos pacientes en la UCI fue del 41% y en el hospital del 49%. La mediana de días de ingreso en UCI fue de 7 (2-97 días) y la del hospital de 20 (2-201 días).

DESCRIPTIVO DE LA SITUACIÓN FUNCIONAL A LARGO PLAZO

El seguimiento a largo plazo se realizó a todos los pacientes que sobrevivieron a la disfunción multiorgánica, un total de 99 enfermos. Fueron excluidos 6 pacientes por imposibilidad de obtener información (4 por ausencia de datos administrativos y 2 por dificultades con el idioma), y 11 pacientes, tras 4 intentos de llamada, se dieron por perdidos. El porcentaje final de pérdidas fue del 8.8% (Figura 10).

Durante el seguimiento 18 pacientes fallecieron, por lo que finalmente 64 enfermos fueron entrevistados y valorados mediante el índice de Barthel y la escala PAEEC (Figura 10).

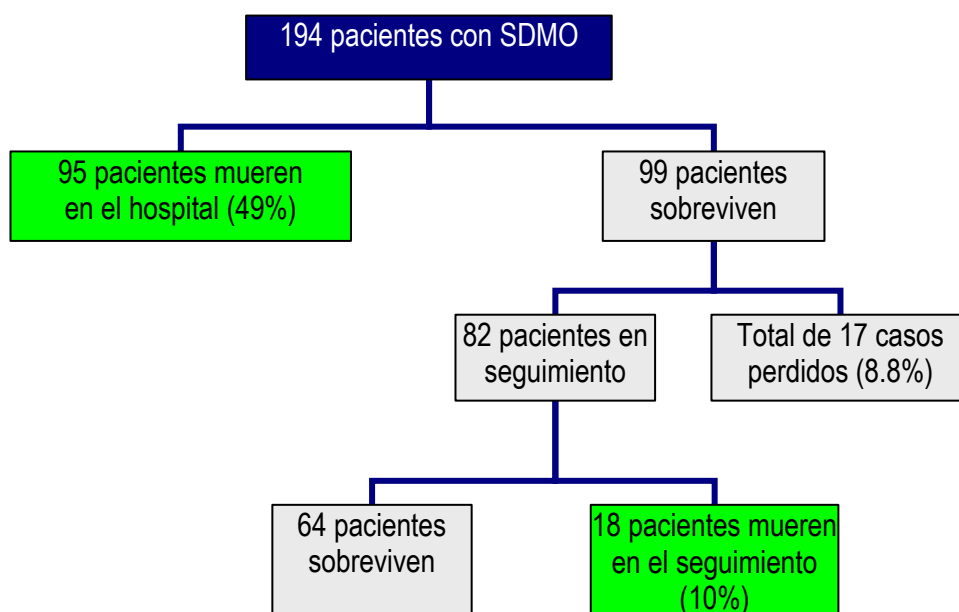


Figura 10: Algoritmo del seguimiento de los pacientes a los 18 meses.

Por tanto si desde el alta hospitalaria hasta el momento de la entrevista fallecieron otros 18 pacientes, en nuestro estudio la mortalidad a los 18 meses de los enfermos con SDMO, excluyendo las pérdidas, fue del 63.8% (113 pacientes). Vivieron el 36.2% de los pacientes.

En cuanto a la valoración funcional, según **el índice de Barthel**:

Encontramos que aproximadamente la mitad de los encuestados (47%) eran independientes y el 39% presentaba una leve dependencia para las actividades básicas y del autocuidado. El 4.7% de los pacientes manifestaron un grado de dependencia total.

El valor medio del índice de Barthel en el total de enfermos entrevistados fue de 84 (P₂₅: 80; P₇₅: 100).

En el siguiente gráfico se muestra el porcentaje de enfermos en cada categoría del índice de Barthel medido tanto previo al ingreso, como post disfunción multiorgánica (Figura 11).

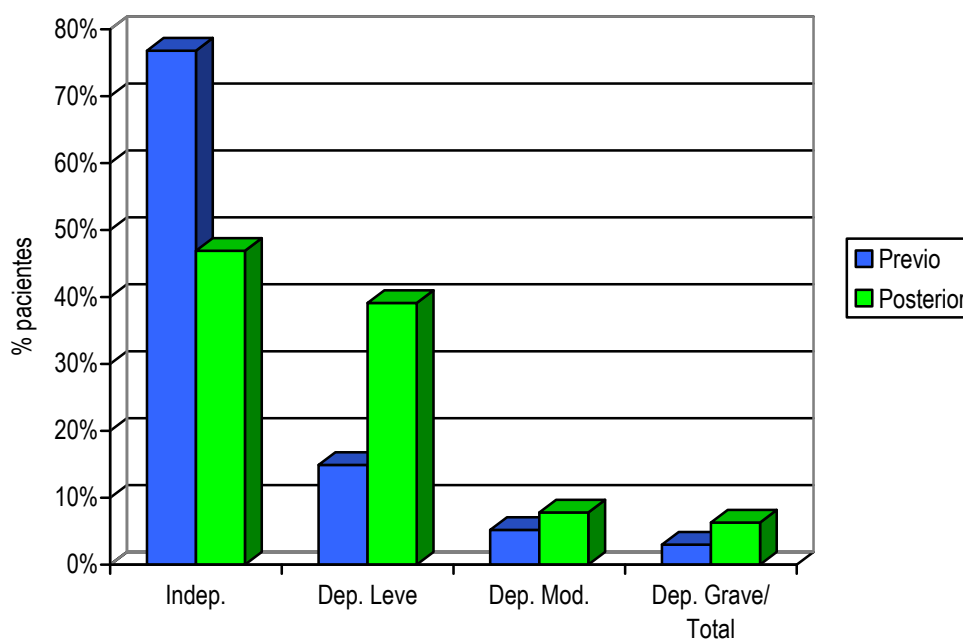


Figura 11: Índice de Barthel (por categorías) en enfermos con SDMO: previo al ingreso en UCI y a los 18 meses tras el alta hospitalaria.

La posterior situación funcional en cuanto a las actividades básicas de la vida diaria, y agrupada en función de su situación previa al ingreso expresada por categorías del Barthel, queda reflejada en el gráfico 12. Recaltar que el total de enfermos que a su admisión en la UCI presentaban un grado de dependencia moderado o grave (14

pacientes), a los 18 meses del evento mostraban una muy pobre calidad de vida o estaban muertos.

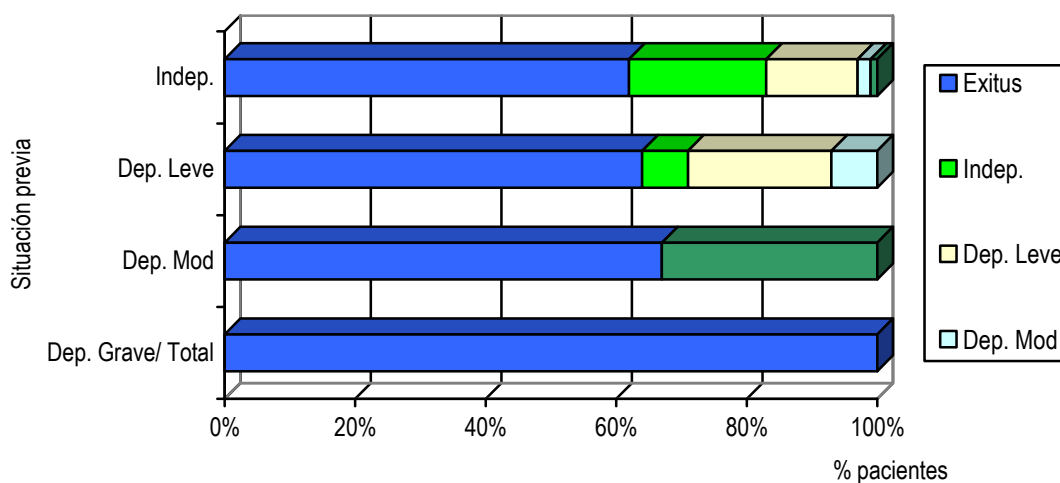


Figura 12: Situación funcional a largo plazo según el Barthel previo.

La escala PAEEC completó la valoración a largo plazo de los enfermos supervivientes a la DMO (Figura 13).

Según esta escala el 37.6% de los entrevistados tenían muy buena calidad de vida, valorada como normal (puntuación PAEEC 0), o estaba levemente deteriorada pero eran independientes (puntuación PAEEC 1- 5). Encontramos una puntuación PAEEC superior a 15 en el 12.5% de los enfermos, valoración que corresponde a una muy pobre situación funcional.

El valor medio de la escala PAEEC en nuestra serie fue de 8 ± 6 .

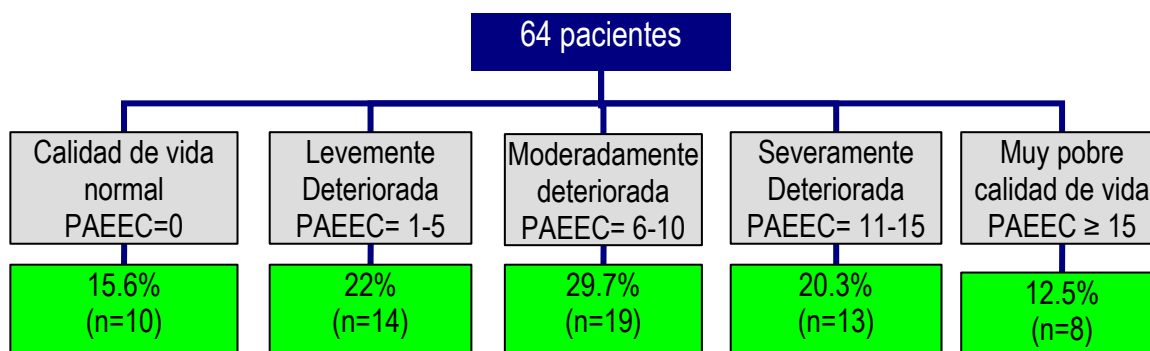


Figura 13: Escala PAEEC a los 18 meses.

En la tabla 12 se muestran los valores medios de la escala PAEEC correspondientes a cada categoría de la escala Barthel (ambas recogidas a los 18 meses).

BARTHEL	PAEEC			
Categorías	N	Media	Desviación	IC95%
Independiente	30	3.30	3	2-4.6
Dependiente leve	25	10.4	3.5	9-11.9
Dependiente moderado	5	13.6	2.7	10.3-17
Dependiente grave	1	18		
Dependiente total	3	25.7	1.6	22.8-28.5

Tabla 12: Valores medios de la escala PAEEC según la categoría de Barthel, N es el número de enfermos en cada una de las mismas.

Teniendo en cuenta la valoración funcional a largo plazo, consideramos agrupar a los enfermos en una única variable desenlace: mortalidad o severa dependencia funcional. Para ello fueron equiparados los resultados de muy pobre calidad de vida (PAEEC >15) a la mortalidad, pudiendo decir que la mortalidad o dependencia severa en los enfermos con SDMO a los 18 meses fue del 68.4%.

La escala PAEEC permitió asimismo una valoración multidimensional. De los pacientes entrevistados, 40 de ellos (62.5%) no manifestaron ninguna alteración en las variables fisiológicas estudiadas (Figura 14).

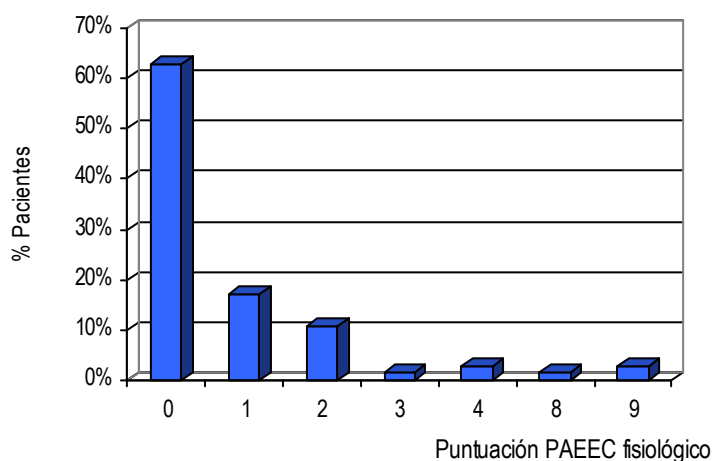


Figura 14: Escala PAEEC: dominio fisiológico.

En cuanto a la dimensión subjetiva, que engloba aspectos anímicos o de percepción de la propia enfermedad, encontramos que el 70% de los enfermos presentaron alguna alteración, con una puntuación ≥ 4 en al menos un 22% de los pacientes.

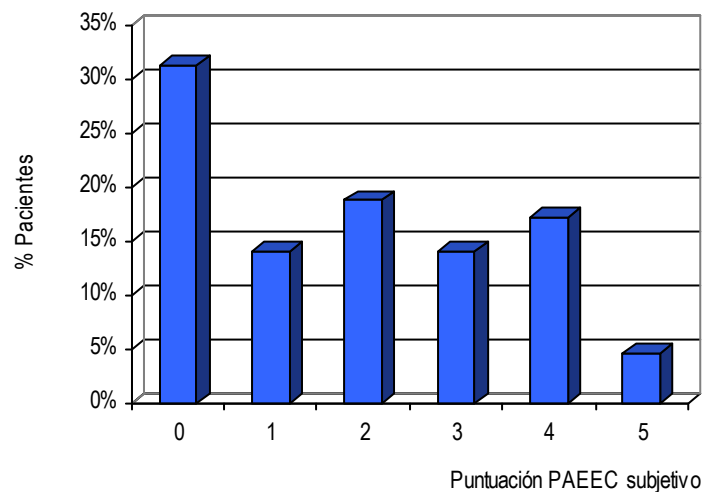


Figura 15: Escala PAEEC: dominio subjetivo.

La funcionalidad (Figura 16) que valora actividades de autocuidado y de tolerancia al esfuerzo, fue la dimensión más frecuentemente afectada: sólo el 19% de los pacientes puntuaron como normal (0) este dominio. El 12.5% de los pacientes expresaron una puntuación >10 (alteraciones severas).

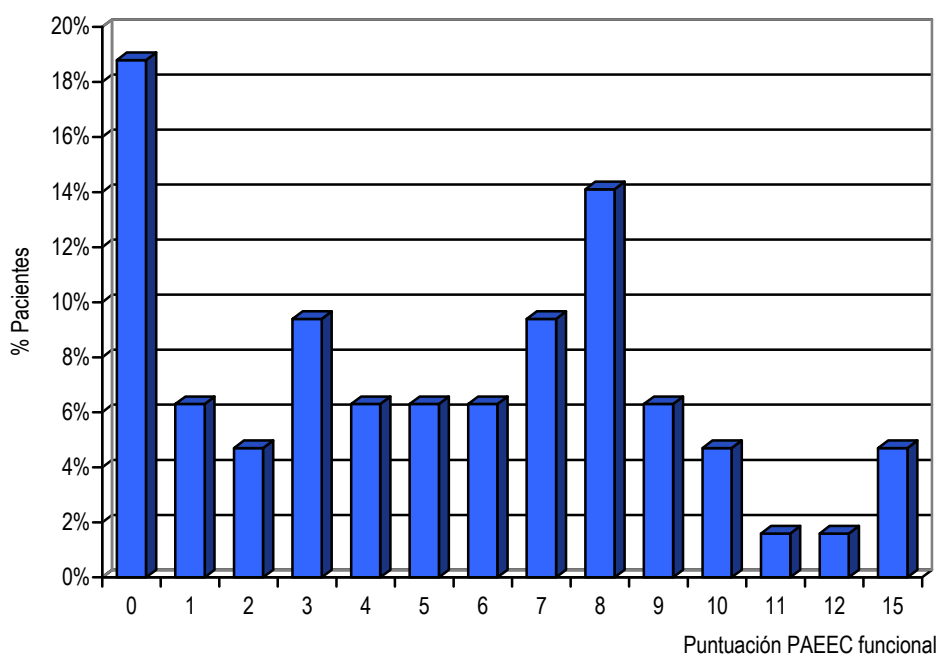


Figura 16: Escala PAEEC: dominio funcional.

En nuestra serie no encontramos que existiera buena correlación entre la situación funcional a los 18 meses (valorada por la escala PAEEC), la edad y la gravedad e índices de disfunción orgánica tanto al ingreso como derivados (Tabla 13).

Variable	r	p
Edad	0.136	0.285
APACHE II	0.21	0.871
APACHE III	-0.67	0.600
SAPS II	-0.14	0.910
MODS	-0.304	0.015
SOFA Ingreso	-0.286	0.022
Puntuación máx. SOFA	-0.307	0.014
SOFA máximo	-0.304	0.015
Máx. nº órganos	-0.036	0.780

Tabla 13: Correlación entre la escala PAEEC, la gravedad y la edad.

ESTUDIO COMPARATIVO: SDMO VS NO SDMO

Realizamos una comparación entre las dos poblaciones, encontrando dos grupos de enfermos similares en cuanto a características demográficas, pero con un comportamiento clínico completamente distinto.

Las principales características demográficas así como otras variables recogidas al ingreso o durante su evolución se muestran en la tabla 14.

Variables	SDMO		
	Si	No	χ^2
Sexo			p.ns
Varón	40.6%	59.4%	
Mujer	42.8%	57.2%	
Edad	58.1	57.7	p.ns
Antecedentes			
VIH	66.7%	33,3%	p.006
Hepatopatía	65.8%	34.2%	p.000
Trasplante orgánico	78.6%	21.4%	p.004
Linfoma o leucemia	83.3%	16.7%	p.003
Comorbilidades			p.ns
Rápidamente fatal	50%	50%	
Moderadamente fatal	46.1%	53.9%	
No fatal	38%	62%	
Procedencia			p.000
Urgencias	35.8%	64.2%	
Planta	53.4%	46.6%	

Tabla 14: Características demográficas de las dos poblaciones: SDMO y no SDMO.

La tabla 15 recoge los motivos y categorías de ingreso. Reseñar que entre los pacientes con SDMO fueron más comunes el shock o la PCR como motivos de admisión en UCI. La disfunción multiorgánica fue más frecuente en determinadas

categorías de ingreso como enfermos sépticos (56.5%), hematológicos (100%) y digestivos (61.8%).

Variables	SDMO		
	Si	No	χ^2
Motivo de ingreso			p.ns
Insuf. respiratoria	38.4%	61.6%	
Deterioro neurológico	38.1%	61.9%	
Shock	52.9%	47.1%	
PCR	84.2%	15.8%	
Categorías de ingreso			p.ns
Enfermos respiratorios	29.1%	70.9%	
Enfermos cardiológicos	41.9%	58.1%	
Sépticos	56.5%	43.5%	
Patología neurológica	38.7%	61.3%	
Patología digestiva	61.8%	38.2%	
Hematológicos	100%	0%	
Patología renal	50%	50%	

Tabla 15: Diferencias entre los motivos y categorías de ingreso.

No hallamos diferencias significativas entre las dos poblaciones en cuanto a la situación funcional previa valorada por el índice de Barthel (Tabla 16). Destacar que encontramos menor proporción de SDMO en aquellos pacientes que presentaron una funcionalidad severamente deteriorada (Barthel dependiente grave o total).

Recaltar que los mayores niveles de lactato durante las primeras 24 horas de evolución se recogieron en enfermos con SDMO. Además los pacientes con SDMO requirieron más frecuentemente ventilación mecánica invasiva. Asimismo en nuestra serie todos los que cumplieron criterios de SDRA asociaron fracaso multiorgánico, alcanzando en todos los casos la significación estadística (Tabla 16).

Variables	SDMO		
	Si	No	χ^2
Categorías de Barthel	p.ns		
Independientes	41.6%	58.4%	
Dependientes leve	40.8%	59.2%	
Dep. moderados	47.6%	52.4%	
Dep. grave o total	31.6%	68.4%	
Láctico > 7	81.1%	18.9%	p.006
VM invasiva	85.6%	14.4%	p.000
Criterios de SDRA	100%	0%	p.000
Complicaciones	77.6%	22.4%	p.000
Complicaciones infecciosas	79%	21%	p.000
Complicaciones no infecciosas	78%	22%	p.000

Tabla 16: Diferencias entre los pacientes con SDMO y sin SDMO.

Aquellos que en algún momento desarrollaron SDMO manifestaron mayor gravedad al ingreso, alcanzando la significación estadística (Figuras 17 y 18).

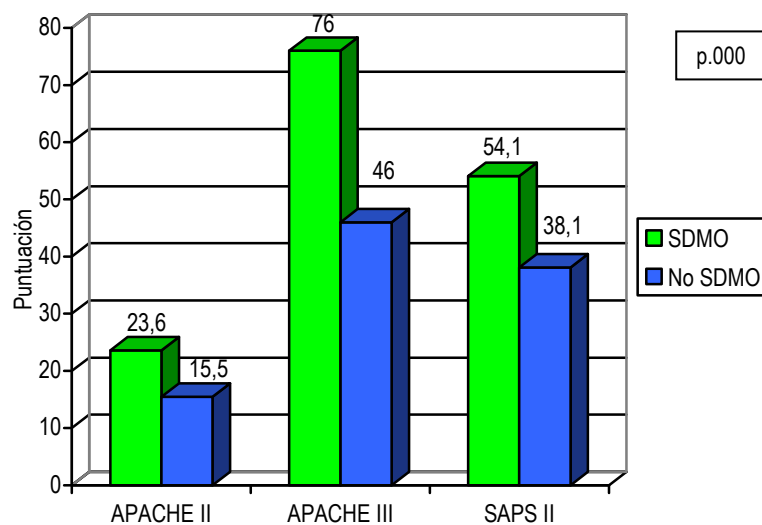


Figura 17: Escalas de gravedad medidas al ingreso en ambas poblaciones.

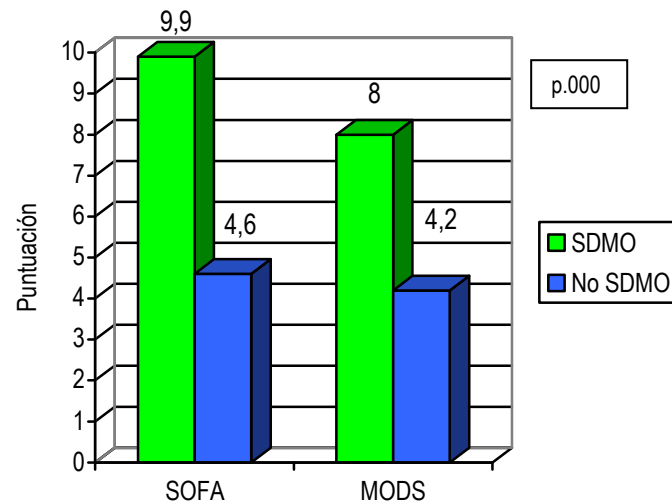


Figura 18: Índices de disfunción orgánica al ingreso en ambas poblaciones.

Tuvieron mayor número de complicaciones, tanto infecciosas como no. La neumonía nosocomial fue descrita en el 80.6% de los pacientes (SDMO 80.6% vs no SDMO 19.4%, p.000), y todos los episodios recogidos de sepsis por catéter fueron en enfermos con disfunción multiorgánica (Figura 19).

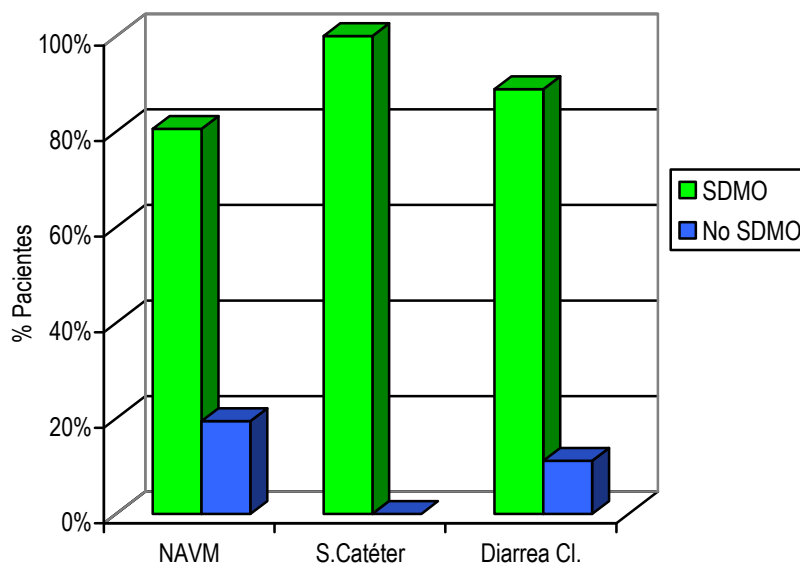


Figura 19: Complicaciones infecciosas en las dos poblaciones.

En cuanto a las complicaciones no infecciosas, la insuficiencia renal fue descrita en un 6.3% de los pacientes sin SDMO, frente al 93.7% de los pacientes con SDMO (Figura 20).

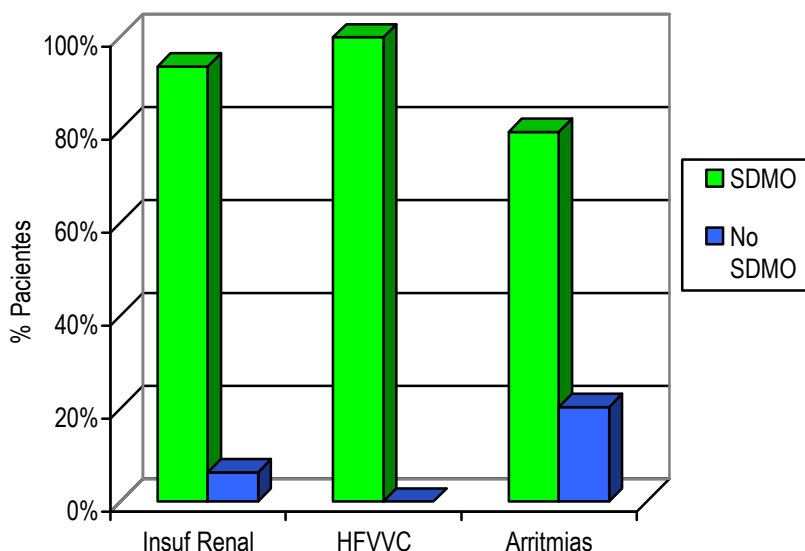


Figura 20: Complicaciones no infecciosas en las dos poblaciones.

En los enfermos con disfunción multiorgánica se tomó más frecuentemente la decisión de limitación del esfuerzo terapéutico (65% vs 35%, p.000).

La mortalidad de los enfermos con SDMO fue significativamente mayor, tanto en la UCI (40.7% vs 6.2%, p.000) como en el hospital (47.9% vs 10.2%, p.000). Además un 82.3% de los enfermos que fallecieron en la UCI tuvieron SDMO (Figura 21).

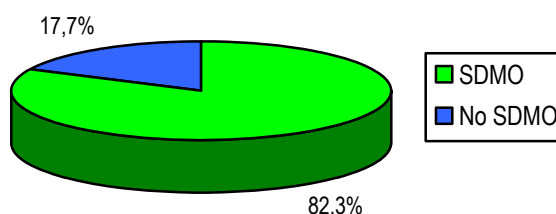


Figura 21: Exitus en UCI, pacientes con SDMO y sin SDMO (%).

El 77% de la mortalidad hospitalaria fueron enfermos que en algún momento de la evolución presentaron SDMO (Figura 22).

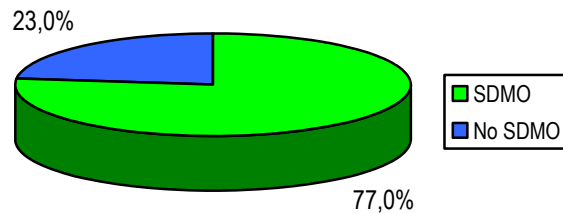


Figura 22: Exitus en el hospital: enfermos con SDMO y sin SDMO (%).

De la misma manera podemos decir que aproximadamente el 30% de los enfermos que sobrevivieron habían presentado un episodio de DMO (el 30.8% de supervivencia en UCI y el 28.8% de hospital), quedando reflejado en los gráficos siguientes (Figuras 23 y 24).

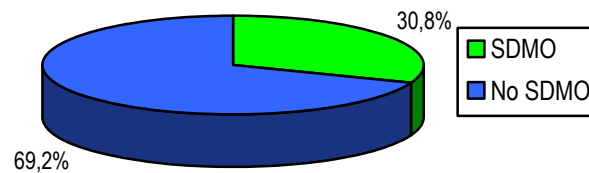


Figura 23: Supervivencia en UCI: enfermos con SDMO y sin SDMO (%).

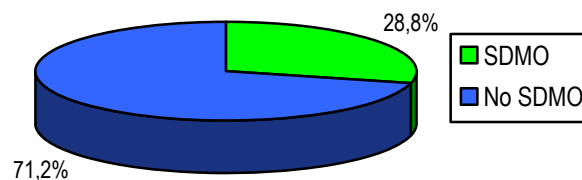


Figura 24: Supervivencia en el hospital: enfermos con SDMO y sin SDMO (%).

ANÁLISIS DE MORTALIDAD

En nuestro estudio la mortalidad de los enfermos con SDMO fue del 40.7% en la UCI y del 48.5% en el hospital.

Análisis univariante:

En el análisis univariante no encontramos relación entre la mortalidad y el sexo, la edad, el motivo de ingreso, la procedencia de los enfermos, ni con los distintos antecedentes personales recogidos (Tabla 17).

Variables	Exitus hospital		
	Si	No	χ^2
Sexo	p.ns		
Varón	46.8%	53.2%	
Mujer	51.4%	48.6%	
Edad	59.8	56.5	p.ns
Motivo de ingreso	p.ns		
Insuf. Respiratoria	50%	50%	
Deterioro neurológico	39.3%	60.7%	
Shock	54.3%	45.7%	
PCR	56.3%	43.8%	
Procedencia	p.ns		
Urgencias	35.8%	64.2%	
Planta	53.4%	46.6%	

Tabla 17: Análisis de mortalidad univariante.

No encontramos tampoco diferencias de mortalidad respecto a las distintas categorías de ingreso registradas (Tabla 18).

Variables	Exitus hospital		
	Si	No	χ^2
Categorías de ingreso			p.ns
Enfermos respiratorios	44.1%	55.9%	
Enfermos cardiológicos	50%	50%	
Sépticos	52.1%	47.9%	
Patología neurológica	48.8%	51.2%	
Patología digestiva	66.7%	33.3%	
Enfermos hematológicos	66.7%	33.3%	
Patología renal	50%	50%	
PCR	62.5%	37.5%	

Tabla 18: Categorías de ingreso y mortalidad asociada.

Referente a la situación funcional previa (figura 25): la mortalidad fue mayor para aquellos enfermos que presentaban un grado severo de dependencia frente a aquellos que eran independientes o dependientes leves (83.3% vs 47%, p.ns).

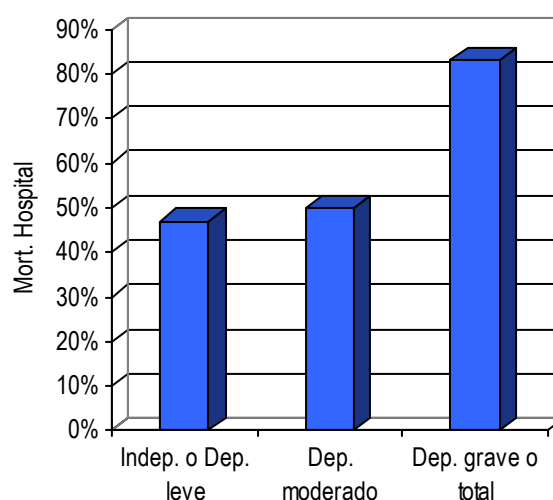


Figura 25: Relación entre la mortalidad hospitalaria y el Índice de Barthel (categorías) al ingreso.

Encontramos similares resultados en función de las comorbilidades expresadas por el índice de McCabe/Jackson. Aquellos enfermos que por su patología de base se preveía un desenlace rápidamente fatal manifestaron mayor mortalidad, frente a los enfermos con patología no fatal, sin alcanzar significación estadística (Figura 26).

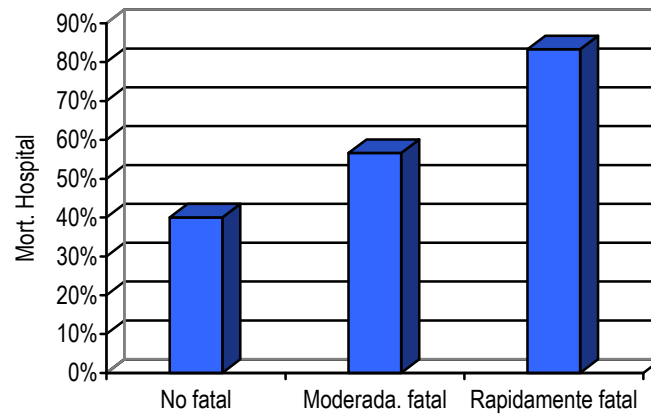


Figura 26: Índice de McCabe/Jackson y mortalidad hospitalaria.

En la tabla siguiente se muestran las escalas de gravedad y los índices de disfunción orgánica al ingreso, y el SOFA diario.

Variables	Exitus		
	SI	NO	Sig
APACHE II	25.3 ± 7.3	22 ± 6.6	.001
APACHE III	83.2 ± 30.2	69.3 ± 23.6	.001
SAPS II	56.9 ± 15.3	51.4 ± 12.8	.007
SOFA ingreso	10.9 ± 4	9 ± 2.8	.000
MODS	8.8 ± 3.2	7.2 ± 2.6	.000
SOFA 24h	10.8 ± 4.5	8.3 ± 3.3	.000
SOFA 48h	9.6 ± 4.1	7.5 ± 3.5	.001
SOFA 72h	9 ± 4	7 ± 3.7	.003
SOFA semana	8.8 ± 4.3	6.1 ± 3.4	.000
SOFA 14 días	9 ± 4.3	5 ± 2.6	.000
SOFA 21 días	8.7	4.1 ± 2.2	.002
SOFA 28 días	4.6 ± 1.2	4.3 ± 1.9	.669
SOFA máximo	14 ± 4	11 ± 3.1	.000
Puntuación máx. SOFA	13.4 ± 4	10.4 ± 2.9	.000

Tabla 19: Análisis de mortalidad y escalas de severidad (media ± ds).

Todas las escalas de gravedad e índices de disfunción orgánica recogidos al ingreso, así como el SOFA secuencial (recogido a diario) y sus derivados, se correlacionaron con la mortalidad de forma estadísticamente significativa, excepto el SOFA medido a los 28 días (Tabla 19).

De igual modo los niveles de lactato se relacionaron con la supervivencia. Los ingresos que registraron mayor lactacidemia durante las primeras 24 horas asociaron superiores tasas de mortalidad (lactato >7, 76.7% vs lactato < 7, 41.8%, p.000).

La recogida secuencial del SOFA también nos permitió analizar el comportamiento de la escala a lo largo del tiempo. Encontramos que aquellos pacientes en los que la escala SOFA aumentó o permaneció estable durante las primeras 48 horas de estancia, presentaron mayor mortalidad frente a los pacientes en los que el score disminuyó (61% vs 30%, p.008).

El siguiente gráfico representa el SOFA de forma evolutiva, tanto en los enfermos que sobrevivieron a la disfunción multiorgánica como en los que fallecieron, encontrando diferencias que alcanzaron la significación estadística ($p \leq 0.01$).

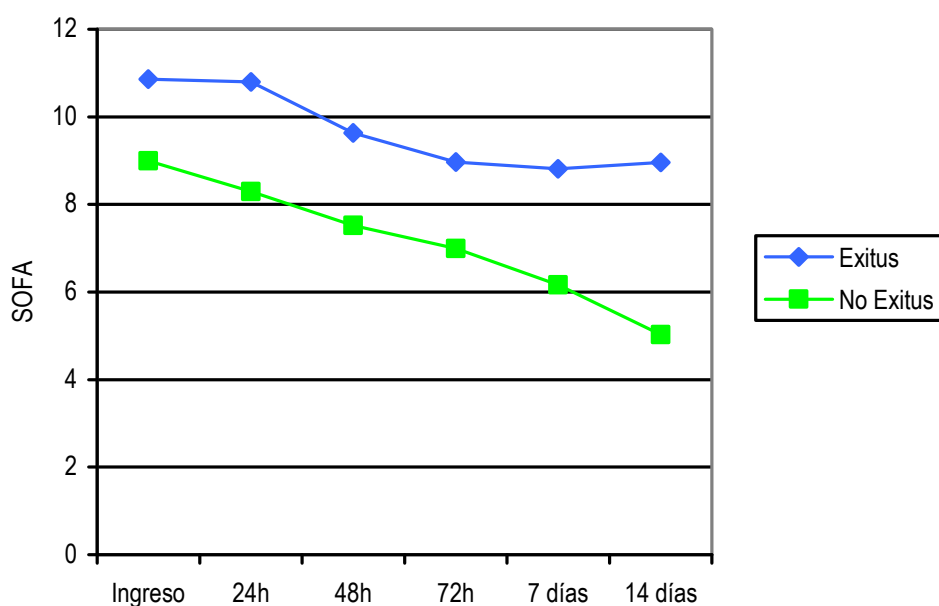


Figura 27: Escala SOFA durante el ingreso en UCI en enfermos con SDMO.

El número de órganos en fallo también se correlacionó con la supervivencia ($p<0.05$), encontrando que a mayor número de órganos, tanto a su admisión como durante su evolución, mayor riesgo de muerte (Figuras 28 y 29).

Al ingreso: fallecieron el 86.7% de los pacientes que manifestaron fracaso de cuatro o más órganos, frente al 40% de los que tuvieron uno o dos fallos orgánicos (Figura 28).

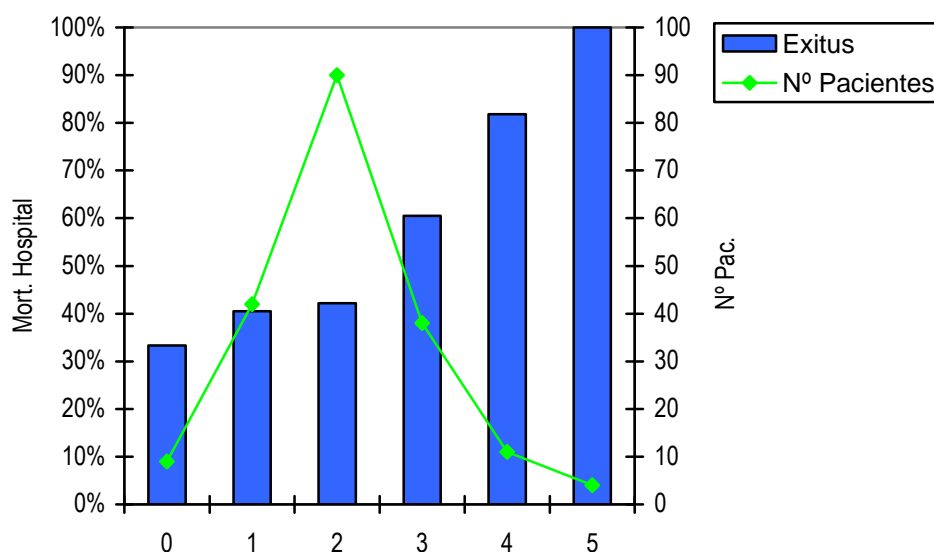


Figura 28: Mortalidad hospitalaria según el nº de órganos en fallo al ingreso.

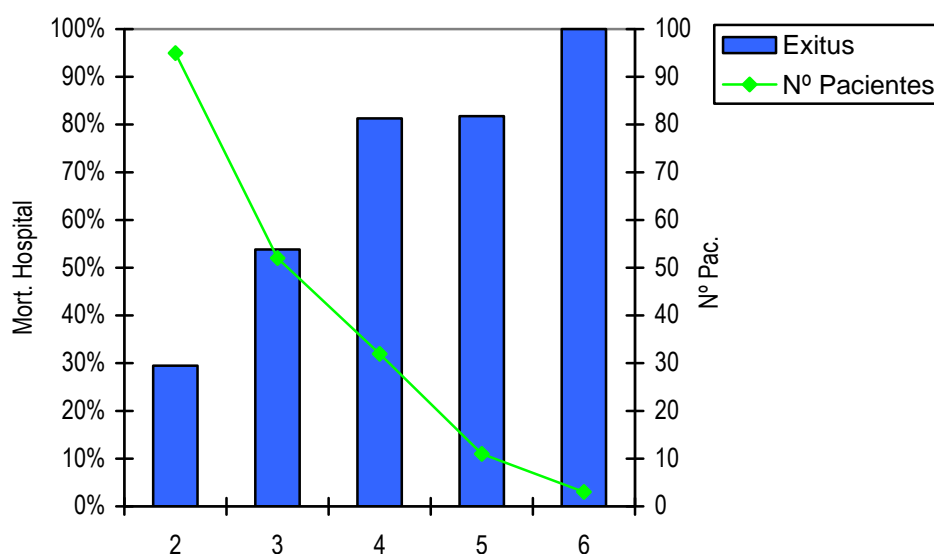


Figura 29: Mortalidad hospitalaria según el nº de órganos en fallo durante la evolución.

Durante su evolución, es decir el máximo número de órganos en fallo, el comportamiento fue similar: aquellos pacientes con cuatro o cinco sistemas en fallo manifestaron una mortalidad del 81.4% frente al 29.5% de los pacientes con dos fracasos orgánicos. La tasa fue del 100% en los enfermos con seis órganos en fallo.

Estos mismos resultados también se mantienen a lo largo del tiempo, como reflejan las curvas de Kaplan-Meier (Figura 30). La supervivencia a los 28 días para los pacientes que presentaron un máximo de dos órganos en fracaso durante su estancia fue aproximadamente del 80%, mientras que para aquellos pacientes que tuvieron cuatro o cinco órganos en fallo fue del 30%. Pasados los diez días de ingreso ningún enfermo con fracaso de seis órganos seguía vivo. (LogRank 42.95, df 4, Sig .000).

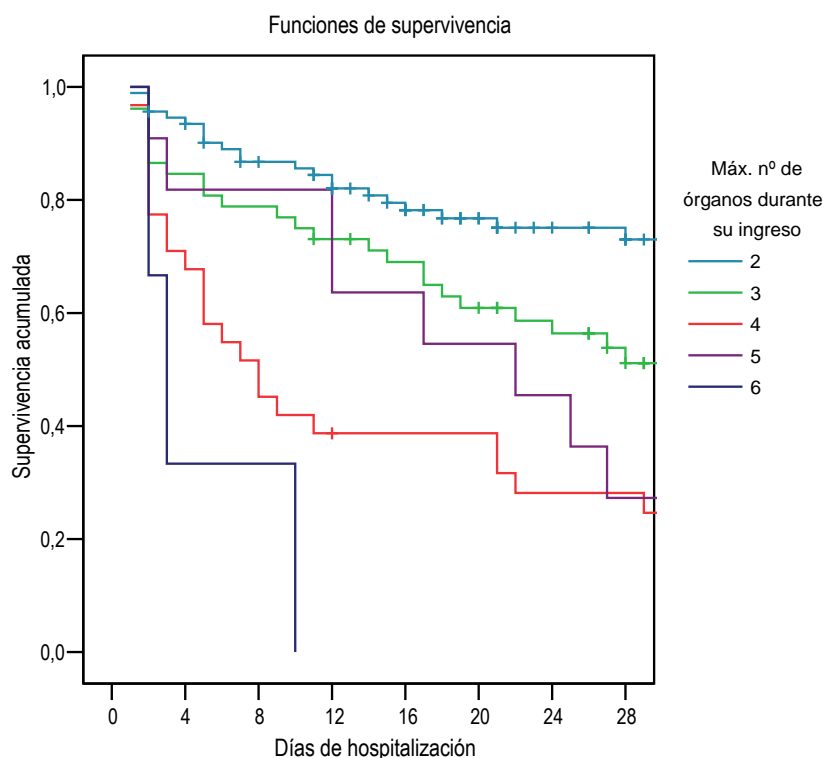


Figura 30: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier.

Al estudiar el riesgo de muerte desglosado por cada sistema orgánico, no encontramos diferencias significativas entre la disfunción orgánica y el preservar la función normal (Figura 31).

Resaltar que la disfunción orgánica asoció una mortalidad del 50% para cualquiera de los seis sistemas estudiados, excepto para la disfunción respiratoria y la cardiovascular que el riesgo de muerte fue menor (37.9% y 20% respectivamente).

En relación con los distintos fracasos orgánicos, destacar que el fracaso hepático fue el de mayor tasa de muerte, un 70.3%, seguido del renal, con una mortalidad del 61.4%. En nuestra serie el fracaso respiratorio y el cardiovascular presentaron cifras similares (50.6% y 55.2%). No hallamos diferencias estadísticas en cuanto a la presencia de fracaso hemodinámico al ingreso y muerte.

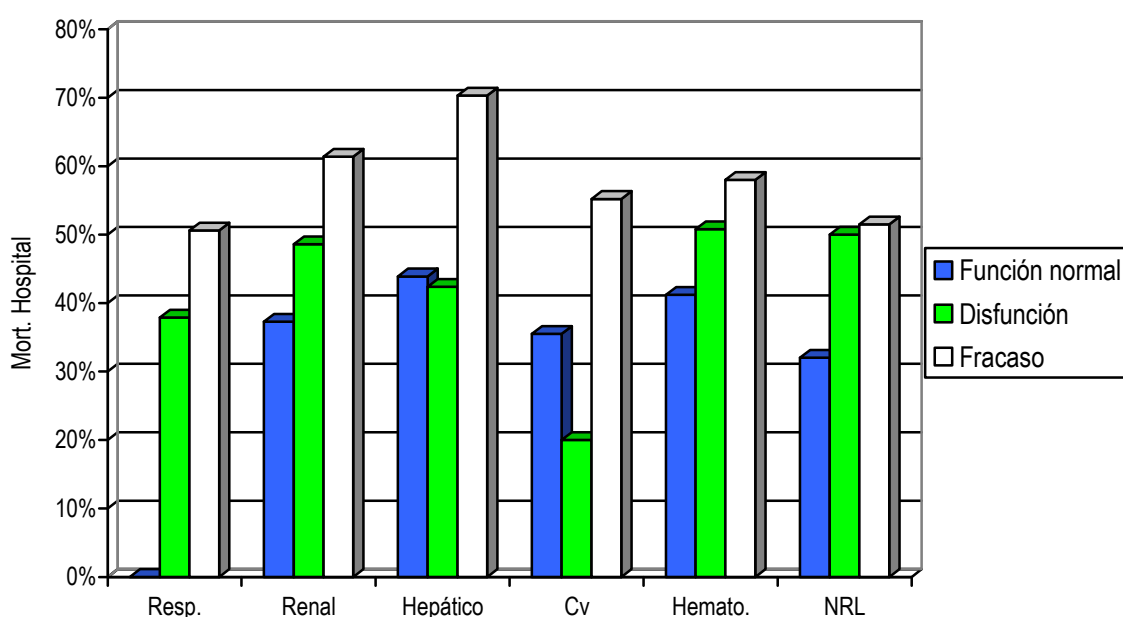


Figura 31: Mortalidad hospitalaria asociada a cada sistema orgánico.

El desarrollo de complicaciones durante la estancia en UCI se correlacionó con la supervivencia de manera estadísticamente significativa (Figura 32), presentando mayor riesgo de muerte los enfermos con complicaciones (62.8% vs 24.7%, p.000).

Aunque no encontramos asociación con la aparición de procesos infecciosos intercurrentes (54% vs 46%, p.ns), sin embargo la presencia de complicaciones no infecciosas conllevó mayor mortalidad (63.4% vs 32.3%, p.000).

Los dos gráficos siguientes representan las distintas complicaciones recogidas y su relación con la mortalidad hospitalaria (Figuras 32 y 33).

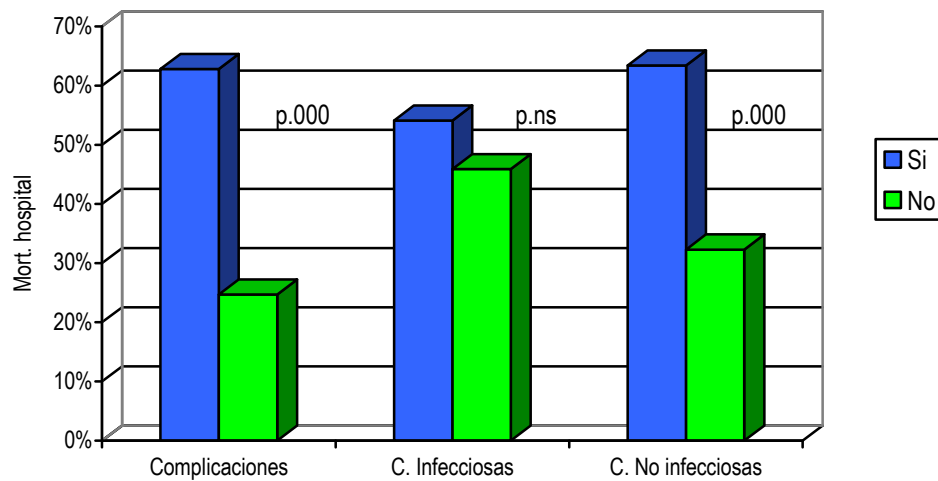


Figura 32: Riesgo de muerte asociado a la presencia de complicaciones evolutivas.

El 54% de los pacientes con NAVM y el 23% de los que tuvieron sepsis por catéter fallecieron (p. ns). El desarrollo de SDRA durante la evolución se asoció de manera estadísticamente significativa a la mortalidad (72.5% vs 41.1%, p.000).

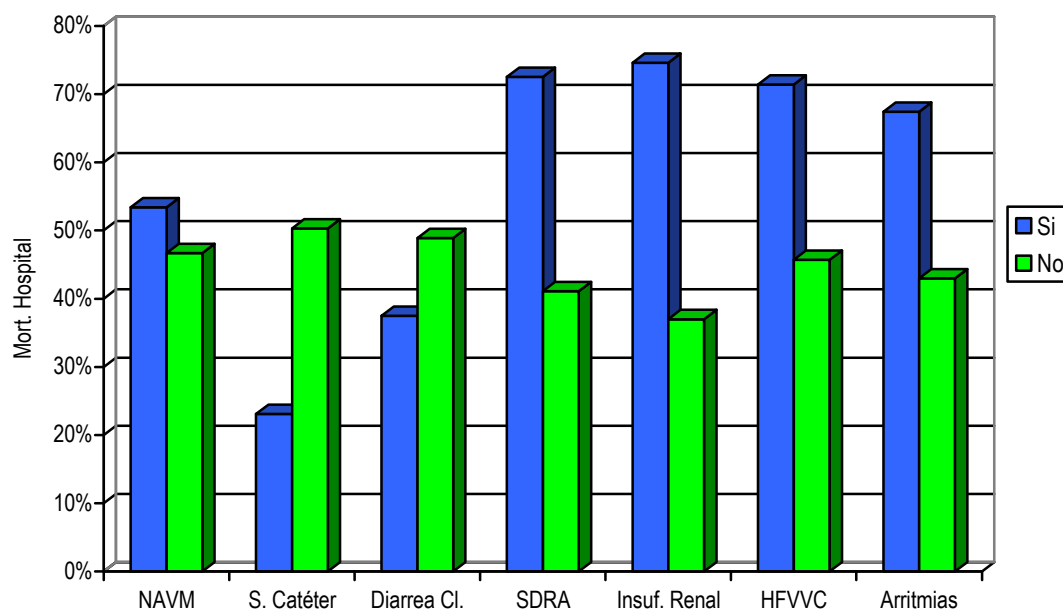


Figura 33: Complicaciones evolutivas y mortalidad.

Además encontramos que aquellos enfermos que manifestaron insuficiencia renal durante el ingreso asociaron una mortalidad del 71.4%, RR 5 (IC 95% 2.5 – 9.9, p.000). También en nuestra serie la necesidad de HFVVC y las arritmias mostraron relación con la mortalidad.

Análisis multivariante:

En este análisis encontramos como variables independientes asociadas a muerte hospitalaria: la edad, la magnitud del fracaso expresada por el máximo número de órganos en fallo y el desarrollo de SDRA como complicación evolutiva sobreañadida (Tabla 20).

Variable	Mortalidad hospitalaria		
	Exp (B)	IC 95%	Sig
Edad	1.031	1.01 – 1.06	.012
Máximo nº órganos	2.914	1.85 – 4.6	.000
SDRA	2.359	1.03 – 5.43	.043

Tabla 20: Mejor modelo predictivo de mortalidad hospitalaria.

Estas mismas variables constituyeron en nuestra serie, el mejor modelo predictivo de mortalidad hospitalaria en los pacientes con disfunción multiorgánica.

Quedaron excluidas del modelo las siguientes variables: los antecedentes personales del paciente, la situación funcional previa (índice de Barthel), la gravedad general al ingreso, los niveles de lactato en las primeras 24 horas y otras complicaciones como la insuficiencia renal o las complicaciones infecciosas (NAVM).

En la población de estudio, todos los fracasos orgánicos tuvieron impacto en la mortalidad, exceptuando el hematológico (Tabla 21).

De todos los fallos orgánicos los que fueron más relevantes en la mortalidad hospitalaria fueron: el cardiovascular, el renal, el respiratorio y el fracaso neurológico.

Fracaso	Mortalidad hospitalaria		
	Exp (B)	IC 95%	Sig
Fracaso Respiratorio	2.720	1.1 – 6.56	.026
Fracaso Cardiovascular	3.465	1.62 – 7.4	.001
Fracaso Renal	2.514	1.18 – 5.36	.017
Fracaso Hepático	2.212	.89 – 5.52	.089
Fracaso Neurológico	2.733	1.34 – 5.58	.006
Fracaso Hematológico	1.406	.625 – 3.16	.41

Tabla 21: Comportamiento de los distintos fracasos orgánicos en relación con la mortalidad hospitalaria.

En el análisis de la combinación de fracasos orgánicos encontramos que aquel enfermo que durante su ingreso presentó la combinación de al menos fracaso respiratorio, cardiovascular y renal, tuvo una probabilidad de muerte 4.6 veces mayor frente a cualquier otra combinación posible (OR 4.6, IC95% 1.98-10.84, p.000).

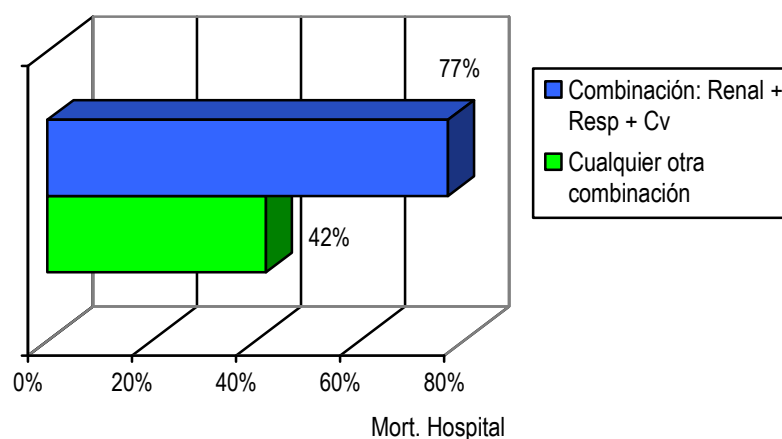


Figura 34: Mortalidad hospitalaria según combinación de fracasos orgánicos.

Además el hecho de añadir el fracaso renal a la combinación de fracaso hemodinámico y respiratorio, supuso un riesgo de morir 3.6 veces mayor (OR 3.61, IC95% 1.47-8.84, p.005).

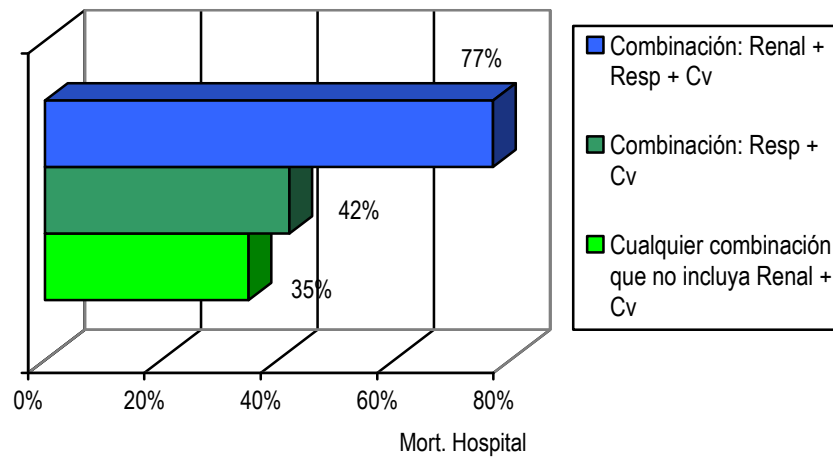


Figura 35: Mortalidad hospitalaria según combinación de fracasos orgánicos.

ANÁLISIS DE MORTALIDAD Y DEPENDENCIA

En nuestra serie de enfermos con SDMO habíamos descrito que a los 18 meses el 68.4% de los mismos estaban muertos o en una situación de un grado severo de dependencia.

Análisis univariante:

En este análisis no encontramos relación entre mortalidad o dependencia severa y las siguientes variables: el sexo, la procedencia de los enfermos, los antecedentes personales recogidos ni con la etiología de la disfunción multiorgánica (Tabla 22).

Variables	Muerte o dependencia severa		
	Si	No	χ^2
SEXO	p.ns		
Varón	68.8%	31.2%	
Mujer	67.6%	32.4%	
Etiología SDMO	p.ns		
Respiratoria	63.6%	36.4%	
Séptica	71.6%	28.4%	
Fallo hepático	66.7%	33.3%	
Deterioro NRL	66.7%	33.3%	
Cardiológica	57.9%	42.1%	
Fracaso renal	66.7%	33.3%	
Procedencia	p.ns		
Urgencias	65.3%	34.7%	
Planta	72.4%	27.6%	

Tabla 22: Análisis de mortalidad y dependencia severa.

Recaltar, como refleja la tabla 23, que algunas categorías de ingreso presentaron mayores porcentajes de muerte o dependencia: enfermos con patología renal o los episodios de PCR.

Variables	Muerte o dependencia severa		
	SI	NO	χ^2
Categorías de ingreso	p.ns		
Respiratorios	68.8%	31.3%	
Cardiológicos	68.8%	31.3%	
Sépticos	70.5%	29.5%	
Neurológicos	70.7%	29.3%	
Digestivos	66.7%	33.3%	
Hematológicos	66.7%	33.3%	
Renal	100%	0%	
PCR	75%	25%	

Tabla 23: Categorías de ingreso y mortalidad o dependencia severa.

En el gráfico 36 se muestran los motivos de ingreso en UCI: aquellos que ingresaron por deterioro neurológico presentaron menor mortalidad frente al resto (sin alcanzar diferencias significativas).

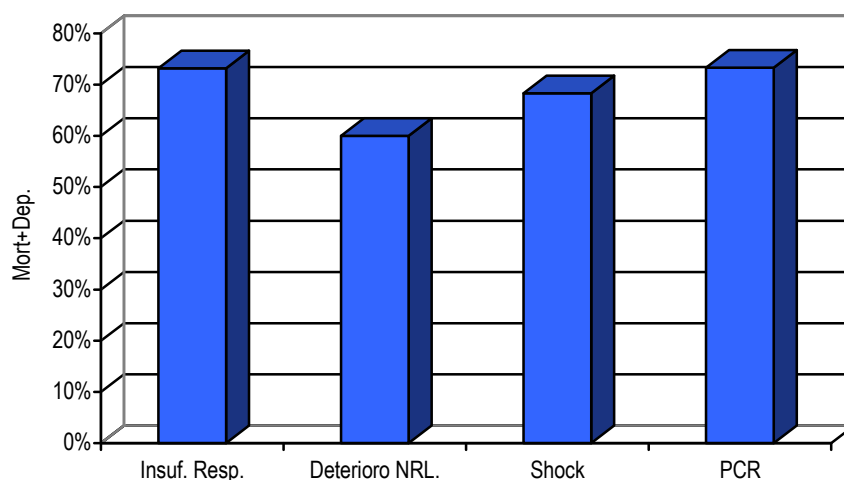


Figura 36: Mortalidad o dependencia asociada al motivo de ingreso en UCI.

En el análisis hallamos asociación estadísticamente significativa entre la edad y el riesgo de muerte o dependencia severa (OR 1.020, IC95% 1-1.041, p.05).

Las comorbilidades previas expresadas tanto por el índice de McCabe/Jackson (desenlace rápidamente fatal 83.3% vs desenlace no fatal 60%, p .04), como por el de Charlson (OR 1.193, IC 1.027-1.386, p.021), mostraron relación con el riesgo de muerte o dependencia severa (Figura 37).

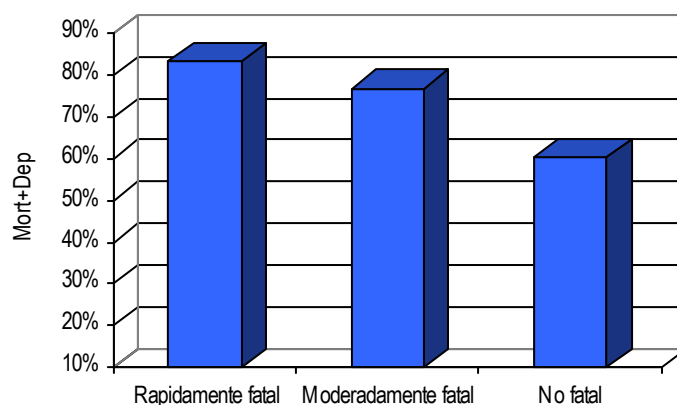


Figura 37: Índice de McCabe/Jackson de comorbilidades y muerte o dependencia.

También la calidad de vida previa medida por el índice de Barthel mostró diferencias de mortalidad o dependencia severa tanto expresada como categorías (Figura 38) como al expresarla como variable continua (OR 0.963, IC95% 0.934-0.993, p.015).

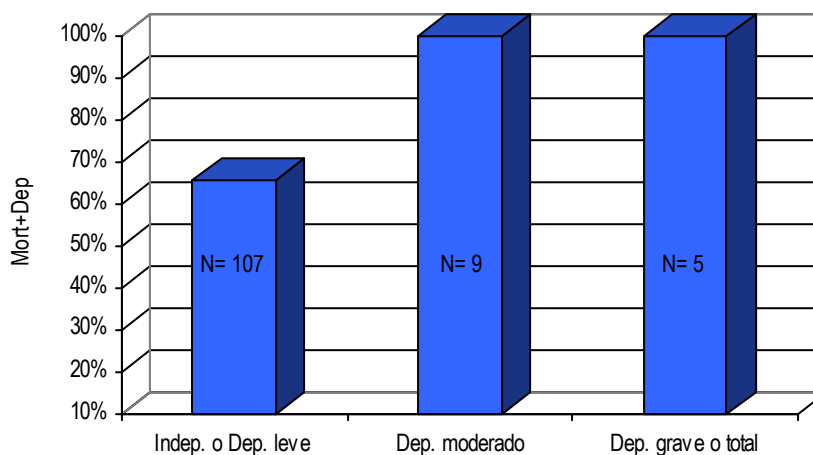


Figura 38: Mortalidad y dependencia según las categorías del Índice de Barthel (Siendo N el número de pacientes por categoría).

Aquellos pacientes que en el momento de ingresar presentaban una buena calidad de vida (independientes o dependientes leves) expresaron a los 18 meses una mortalidad o dependencia severa del 62.2%, frente aquellos cuya situación previa era de dependencia moderada a total, que fue del 100% ($p < .05$).

En la tabla 24 se muestran los scores de gravedad e índices de disfunción orgánica recogidos tanto al ingreso como durante su estancia, y su relación con la mortalidad o dependencia. Todos los enfermos que a los 18 meses estaban muertos o en situación de dependencia severa presentaron mayores valores medios en todas las escalas, siendo el APACHE II la única escala recogida al ingreso que se relacionó de forma estadísticamente significativa. Los índices de disfunción orgánica secuenciales que se asociaron a mayor riesgo de muerte o dependencia con significación estadística fueron: la puntuación máxima de SOFA, el SOFA máximo y el SOFA recogido a la semana y a los 21 días.

Escalas de severidad	Muerte o dependencia severa		
	Si	No	Sig
APACHE II	24.7 ± 7	21.8 ± 6.6	.011
APACHE III	79.1 ± 28.7	73.3 ± 27	.209
SAPS II	55.4 ± 14.3	53.1 ± 13.6	.314
SOFA ingreso	10.2 ± 3.8	9.5 ± 3.3	.246
MODS	8.2 ± 3.2	7.9 ± 2.8	.503
SOFA 24h	9.9 ± 4.4	9 ± 3.5	.167
SOFA 48h	8.7 ± 4.1	8 ± 3.7	.340
SOFA 72h	8.1 ± 4.1	7.5 ± 3.8	.403
SOFA semana	7.9 ± 4.1	6.3 ± 3.4	.042
SOFA 14 días	7.6 ± 4.2	5.7 ± 3	.061
SOFA 21 días	7.6 ± 5	4.4 ± 2.4	.017
SOFA 28 días	4.3 ± 1.4	4.6 ± 2	.730
SOFA máximo	13.1 ± 4.1	11.7 ± 3.2	.019
Puntuación máx. SOFA	12.6 ± 4.2	11 ± 3.2	.011

Tabla 24: Análisis de mortalidad y dependencia para las escalas de severidad.

Los enfermos con mayores niveles de lactato al ingreso (lactato >7) presentaron mayores tasas de muerte o dependencia (82.8% vs 64.3%, p.05).

De igual manera el grado de fracaso, expresado por el número de órganos, se correlacionó con la supervivencia y la mala funcionalidad (Figuras 39 y 40), alcanzando diferencias estadísticamente significativas en el caso del máximo número de órganos en fallo durante su estancia ($p. \leq 001$).

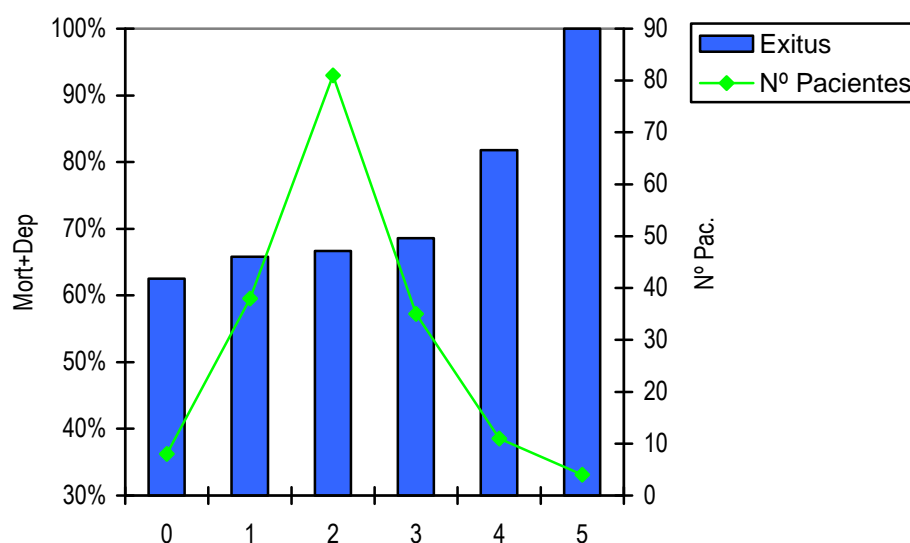


Figura 39: Relación entre la mortalidad o dependencia y el nº de órganos en fallo al ingreso.

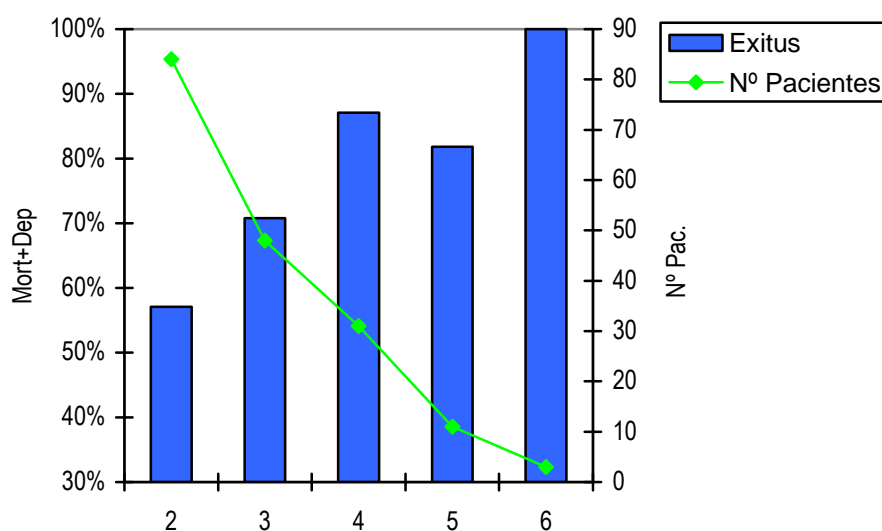


Figura 40: Relación entre la mortalidad o dependencia y el máximo nº de órganos en fallo.

La mortalidad o dependencia a largo plazo para los enfermos con un número máximo de dos órganos en fallo fue del 57%, frente al 71% de los que tuvieron tres fracasos y al 87% de los enfermos que presentaron cuatro ó cinco órganos.

El análisis desglosado de cada fallo orgánico en relación con la mortalidad o muy pobre situación funcional se muestra en el gráfico siguiente.

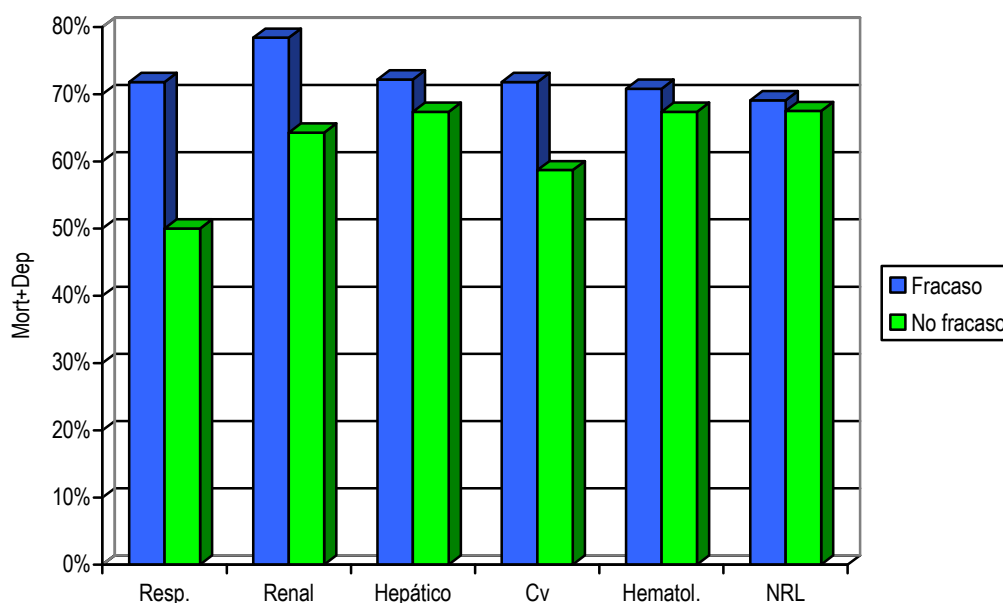


Figura 41: Mortalidad o dependencia asociada a cada fracaso orgánico.

Destacar que encontramos mayor riesgo de muerte o dependencia severa en cada uno de los fracasos en comparación con el no fracaso (entendido como función normal o disfunción), sin alcanzar la significación estadística en ninguno de los sistemas analizados salvo en el caso del fracaso respiratorio (71.8% vs 50%, p.023).

La presencia de fracaso hemodinámico al ingreso no se asoció a mayor tasa de muerte o dependencia en el seguimiento al alta (69.7% vs 66.7%, p.ns).

La presencia de complicaciones evolutivas también se relacionó con la mortalidad o dependencia grave (Tabla 25).

Variables	Muerte o dependencia severa		
	Si	No	Sig (χ^2)
Complicaciones	79.6%	48.4%	p.000
C. Infecciosas	73.7%	65.8%	p.ns
NAVM	74.1%	66.4%	p.ns
Sepsis catéter	30.8%	71.3%	p.002
Diarrea por clostridium	62.5%	68.6%	p.ns
C. No infecciosas	76.8%	58.5%	p.009
Criterios de SDRA	87.8%	63.4%	p.002
Insuf. Renal	89.3%	58.7%	p.000
HFVVC	94.7%	65.2%	p.009
Arritmias	78.0%	65.4%	p.ns
Fracaso hemodinámico al ingreso	69.7%	66.7%	p.ns

Tabla 25: Muerte y dependencia en las distintas complicaciones evolutivas.

De todas las complicaciones analizadas fueron el desarrollo de SDRA, la insuficiencia renal y el uso de técnicas de depuración extrarrenal las que se asociaron de forma estadísticamente significativa.

Sin embargo el desarrollo de eventos infecciosos concomitantes implicó mayor riesgo de muerte, pero sin alcanzar la significación estadística. En el caso de la NAVM la tasa de muerte o dependencia fue del 74.1%, frente al 66.4% de los que no tuvieron neumonía (p. ns).

Análisis multivariante:

En el análisis multivariante al analizar que fallos orgánicos fueron más relevantes en cuanto a riesgo de muerte o de severo deterioro de la situación funcional en la población de estudio, encontramos que los que tuvieron mayor impacto fueron el fallo respiratorio y el fallo renal (Tabla 26).

Fracaso	Muerte o dependencia severa		
	Exp (B)	IC 95%	Sig
Fracaso Respiratorio	3.683	1.47 – 9.23	.005
Fracaso Cardiovascular	1.954	0.89 – 4.31	.097
Fracaso Renal	2.956	1.22 – 7.2	.017
Fracaso Hepático	0.947	0.37 – 2.45	.911
Fracaso Neurológico	1.867	0.85 – 4.08	.118
Fracaso Hematológico	1.207	0.51 – 2.87	.67

Tabla 26: Comportamiento de los fracasos orgánicos en cuanto a muerte o dependencia.

Encontramos como variables asociadas de forma independiente a la mortalidad o dependencia severa: la calidad de vida previa al ingreso en UCI (índice de Barthel), el desarrollo de insuficiencia renal como complicación durante la evolución y el máximo número de órganos en fallo como expresión de la gravedad de la disfunción (Tabla 27).

Estas mismas variables además, constituyeron en nuestra serie de enfermos el mejor modelo predictivo de muerte o dependencia severa a largo plazo.

Variable	Muerte o dependencia severa		
	Exp (B)	IC 95%	Sig
Índice de Barthel	2.943	1.25 – 6.92	.013
Máximo nº órganos	1.660	1.03 – 2.67	.037
Insuf. Renal	3.143	1.11 – 8.91	.031

Tabla 27: Variables independientes de mortalidad o dependencia severa.

En dicho análisis las siguientes variables quedaron excluidas del modelo: las comorbilidades previas del enfermo (valoradas por el índice de Charlson), la edad, la gravedad al ingreso (escalas de gravedad e índices de disfunción orgánica) y el desarrollo de otras complicaciones evolutivas, como el SDRA.

VALIDACIÓN DE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD

Para la validación de las escalas de gravedad y de los índices de disfunción orgánica realizamos estudios de **discriminación** y de **calibración**.

Discriminación

La discriminación la estudiamos mediante el área bajo la curva. Los valores obtenidos por los distintos scores de gravedad se muestran en la tabla 28.

Scores de gravedad	AUROC (IC 95%)		
	Exitus UCI	Exitus hospital	Mort. o dependencia
APACHE II	.618 (.532-.704)	.638 (.554-.721)	.629 (.532-.726)
APACHE III	.645 (.558-.731)	.626 (.542-.711)	.570 (.473-.667)
SAPS II	.628 (.542-.714)	.617 (.532-.702)	.563 (.463-.663)
SOFA ingreso	.681 (.596-.765)	.630 (.545-.715)	.556 (.460-.651)
MODS	.669 (.585-.753)	.658 (.576-.740)	.548 (.452-.644)
Puntuación Máx SOFA	.805 (.740-.871)	.738 (.663-.813)	.618 (.529-.708)
Delta SOFA	.627 (.541-.713)	.615 (.531-.699)	.557 (.462-.653)
SOFA Máximo	.792 (.723-.860)	.729 (.653-.805)	.612 (.521-.702)
Máximo nº órganos	.784 (.713-.856)	.744 (.670-.818)	.669 (.580-.758)

Tabla 28: AUROC de los distintos scores recogidos en nuestro estudio.

Por tanto, los scores de gravedad que mejor discriminaron en nuestra población fueron la *puntuación máxima de SOFA*, el *SOFA máximo*, y el *máximo número de órganos en fallo*.

Observamos además que el poder discriminatorio tanto de las escalas de gravedad, como de los índices de disfunción orgánica (al ingreso o derivados secuenciales), va

disminuyendo a lo largo del tiempo, con escasa o nula capacidad a largo plazo (mortalidad o dependencia severa).

En la siguiente tabla quedan reflejados los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), coeficiente de probabilidad (CP+) positivo y coeficiente de probabilidad negativo (CP-), tomando como referencia el resultado de muerte o supervivencia al alta hospitalaria.

Scores	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	CP+	CP-
Puntuación máx. SOFA	0.54	0.77	0.69	0.64	2.36	0.59
SOFA máximo	0.61	0.7	0.66	0.65	2.02	0.56
Máximo nº órganos	0.7	0.68	0.67	0.71	2.17	0.44

Tabla 29: Índices de calidad diagnóstica.

Calibración

La determinamos mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, las curvas de calibración y el grado de correlación entre la mortalidad observada y esperada, pero excluyendo del estudio aquellos índices que obtuvieron escasa capacidad discriminante, quedándonos por tanto con:

1. Puntuación máxima del SOFA.
2. SOFA máximo.
3. Máximo número de órganos en fallo.

Tomamos como referencia el resultado de muerte o supervivencia al alta hospitalaria.

1. Puntuación máxima del SOFA:

- Mortalidad observada / esperada y test de bondad de ajuste:

Score	Prueba de Hosmer y Lemeshow		
	χ^2	gl	Sig.
Puntuación máx. SOFA	4.516	7	.719

Tabla 30: Test de bondad de ajuste.

	Vivos al alta hospitalaria		Exitus en el hospital		Total pacientes
	Observados	Esperados	Observados	Esperados	
1	15	17.86	8	5.14	23
2	14	13.09	4	4.91	18
3	15	13.53	5	6.47	20
4	18	16.15	8	9.85	26
5	12	12.38	10	9.62	22
6	12	11.26	12	12.74	24
7	8	7.71	14	14.30	22
8	3	4.97	16	14.03	19
9	3	3.06	17	16.94	20

Tabla 31: Mortalidad observada / esperada para la puntuación máxima de SOFA.

- Curvas de calibración y grado de correlación entre la mortalidad observada y esperada.

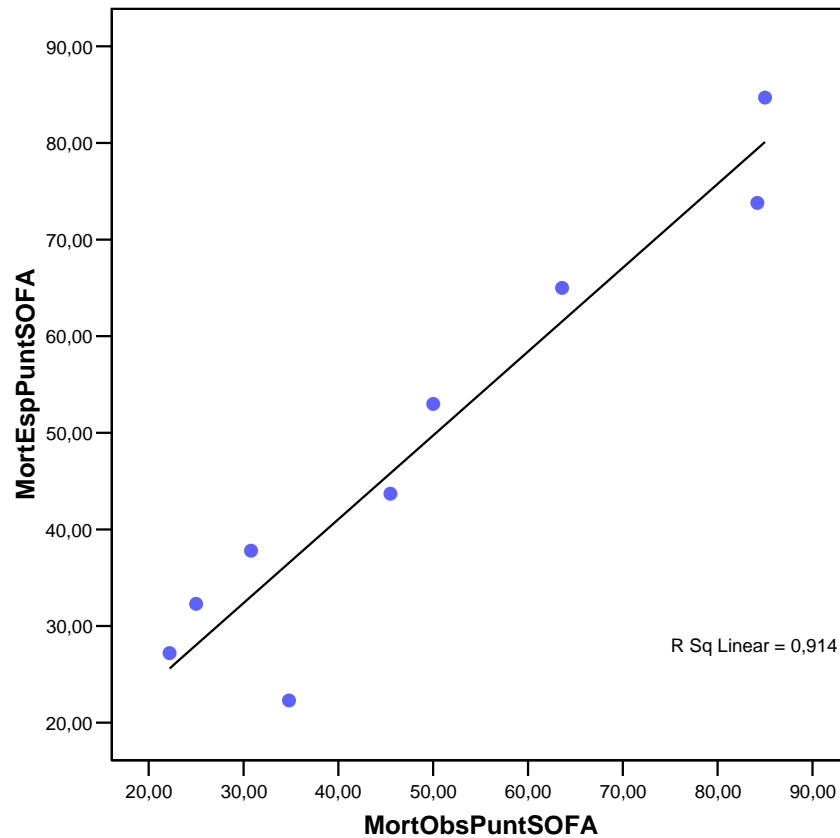


Figura 42: Curva de calibración para la puntuación máxima de SOFA.

Score	Correl. Pearson	Coef. determinación	Sig.
Puntuación máx. SOFA	.956	.914	.000

Tabla 32: Coeficiente de correlación y de determinación.

2. SOFA máximo:

- Mortalidad observada / esperada y test de bondad de ajuste.

Score	Prueba de Hosmer y Lemeshow		
	χ^2	gl	Sig.
SOFA máximo	6.566	7	,719

Tabla 33: Test de bondad de ajuste.

	Vivos al alta hospitalaria		Exitus en el hospital		Total pacientes
	Observados	Esperados	Observados	Esperados	
1	10	11.79	5	3.21	15
2	13	13.41	5	4.59	18
3	13	11.19	3	4.81	16
4	15	14.29	7	7.71	22
5	13	11.93	7	8.07	20
6	6	8.65	10	7.35	16
7	10	7.26	5	7.74	15
8	6	6.41	9	8.59	15
9	8	8.34	16	15.66	24
10	6	6.73	27	26.28	33

Tabla 34: Mortalidad observada / esperada para el SOFA máximo.

- Curva de calibración y grado de correlación entre la mortalidad observada y esperada.

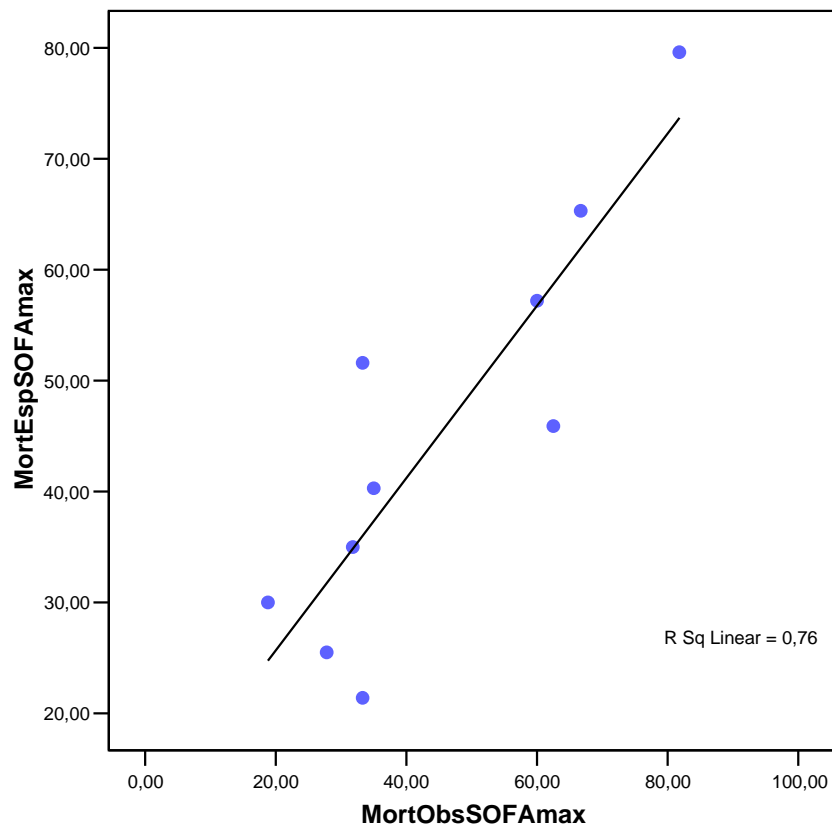


Figura 43: Curva de calibración para el SOFA máximo.

Score	Correl. Pearson	Coef. determinación	Sig.
SOFA máximo	.872	.760	.001

Tabla 35: Coeficiente de correlación y de determinación.

3. Máximo número de órganos:

- Mortalidad observada / esperada y test de bondad de ajuste.

Score	Prueba de Hosmer y Lemeshow		
	χ^2	gl	Sig.
Máximo nº órganos	.991	2	.609

Tabla 36: Test de bondad de ajuste.

	Vivos al alta hospitalaria		Exitus en el hospital		Total pacientes
	Observados	Esperados	Observados	Esperados	
1	67	66.770	28	28.230	95
2	24	23.728	28	28.272	52
3	6	7.343	26	24.657	32
4	2	1.160	12	12.840	14

Tabla 37: Mortalidad observada / esperada para el máximo nº de órganos.

- Curvas de calibración y grado de correlación entre la mortalidad observada y esperada.

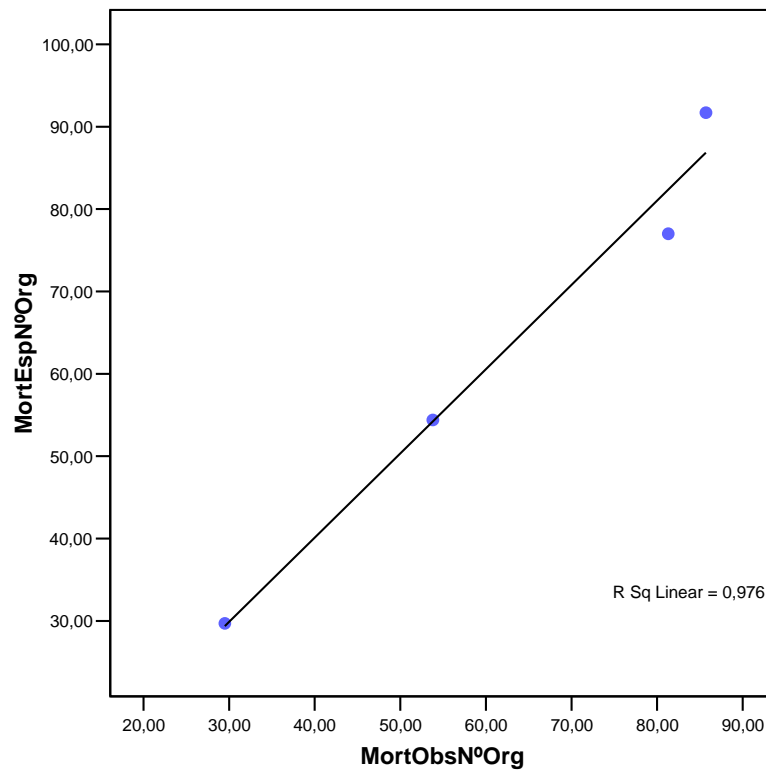


Figura 44: Curva de calibración para el máximo número de órganos en fallo.

Score	Correl. Pearson	Coef. determinación	Sig.
Máximo nº órganos	.988	.976	.006

Tabla 38: Coeficiente de correlación y de determinación.

DESARROLLO DE UN NUEVO ÍNDICE DE RIESGO

Dada la escasa o nula capacidad predictora de las escalas de gravedad y de los índices de disfunción orgánica para mortalidad o pésima situación funcional a los 18 meses, decidimos generar un nuevo modelo predictivo de evolución a largo plazo.

Desarrollo del índice de riesgo:

Después del análisis multivariante de mortalidad o dependencia sólo tres variables se mostraron como factores de riesgo independientes y fueron por tanto incluidas en el modelo máximo de predicción: la categoría Barthel previa al ingreso, el máximo número de órganos y la insuficiencia renal (Tabla 39).

Variables incluidas	Muerte o dependencia severa			Valor de riesgo
	Exp (B)	IC 95%	Sig	
Categoría Barthel	2.943	1.25 – 6.92	.013	3 por cada categoría
Máximo nº órganos	1.660	1.03 – 2.67	.037	1.5 por cada fracaso
Insuf. Renal	3.143	1.11 – 8.91	.031	3 por la presencia

Tabla 39: Variables asociadas de forma independiente y valores de riesgo asignados.

A cada factor predictivo se le asignó un valor de riesgo en función de la odds ratio obtenida en el modelo. Como se muestra en la tabla 39, al desarrollo de insuficiencia renal como complicación se le asignó un valor de riesgo de muerte o dependencia severa de 3 (OR 3.14). En las variables categóricas la puntuación aumenta de forma constante, de tal manera que cada fracaso orgánico conlleva un riesgo de 1.5 (OR 1.66) y el progresivo deterioro de la situación funcional (categoría Barthel) aumenta en 3 el valor de riesgo (OR 2.94). Para las dos variables categóricas se propuso un valor de 0 para el fracaso de dos órganos y para un Barthel independiente.

La suma de los valores de riesgo de cada una de las variables independientes permite construir un sistema de puntuación, con un rango entre 0 y 21 (Tabla 40).

Factor de riesgo	Valor de riesgo				
	Indep.	D. leve	D. moderado	D. grave	D. total
Categoría Barthel	0	3	6	9	12
Máximo nº órganos	2 org	3 org	4 org	5 org	6 org
	0	1.5	3	4.5	6
Insuf. Renal	No			Si	
	0			3	

Tabla 40: Sistema de puntuación del nuevo modelo de riesgo para muerte o dependencia.

Posteriormente calculamos la probabilidad de muerte o dependencia severa a largo plazo tras haber sufrido disfunción multiorgánica, para cada puntuación del índice de riesgo. La figura 41 muestra la probabilidad de muerte o dependencia en función de la puntuación obtenida por el nuevo índice.

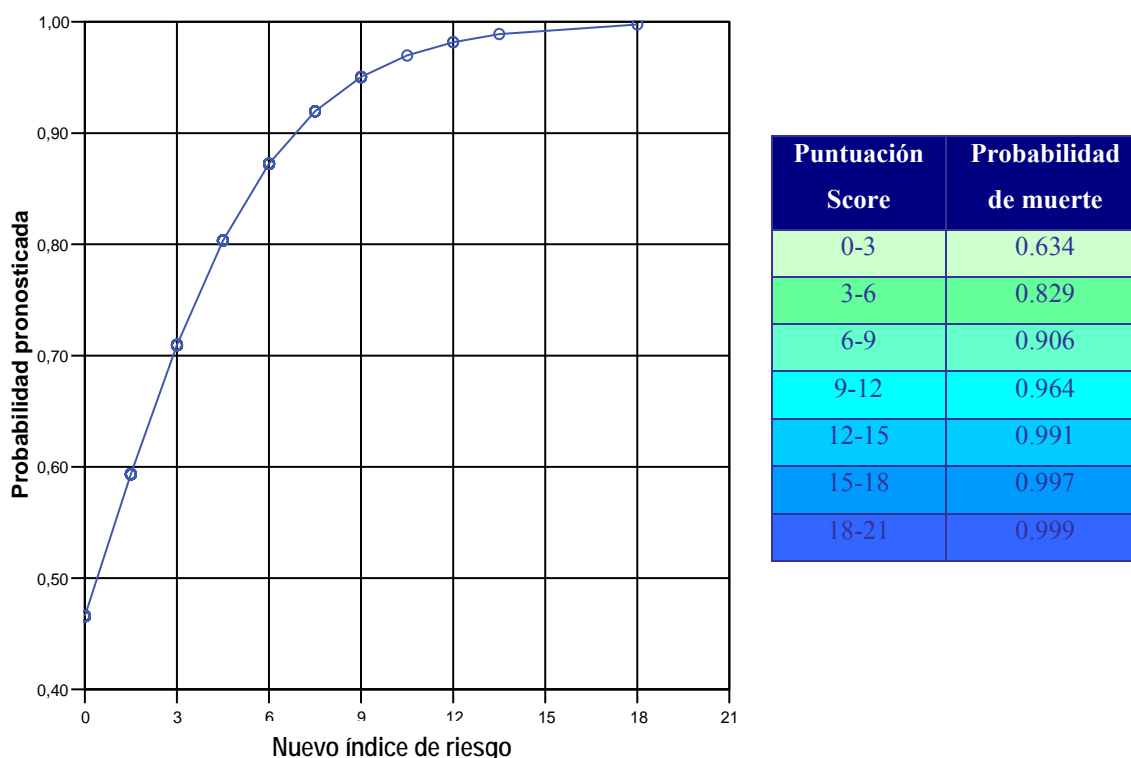


Figura 45: Relación entre la puntuación del nuevo índice de riesgo y la probabilidad de muerte o dependencia.

Validación del nuevo modelo de riesgo:

Para determinar el comportamiento diagnóstico de la nueva escala realizamos el análisis del área bajo la curva ROC en la población de inferencia y en una muestra aleatoria, encontrando los siguientes resultados:

Población	AUROC (IC 95%)
En la población de inferencia	.728 (.654-.803)
Muestra aleatoria de la muestra	.736 (.635-.731)

Tabla 41: AUROC del nuevo score en las dos poblaciones.

Al mismo tiempo calculamos el punto de máxima discriminación, entendiendo como tal una especificidad del 100%, obteniendo como resultado una puntuación del nuevo índice de riesgo de 7.5. Los índices de calidad diagnóstica para este punto se recogen en la siguiente tabla.

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	RV+	RV-
10.74 (4.8-16.7)	100 (99.1-100)	100 (96.2-100)	34.15 (26.6-41.7)	60 (0.12-301.12)	0.89 (0.84-0.95)

Tabla 42: Índices de calidad diagnóstica para el nuevo índice de riesgo (IC95%). RV+: razón de verosimilitud positiva; RV-: razón de verosimilitud negativa.

A partir de estos datos y aplicando un modelo bayesiano podríamos determinar la probabilidad de estar muerto o con dependencia severa a los 18 meses, si el resultado del test fuese positivo (puntuación del nuevo índice de riesgo mayor a 7.5 puntos), para cualquier valor de probabilidad pre-test, como muestra el gráfico 46.

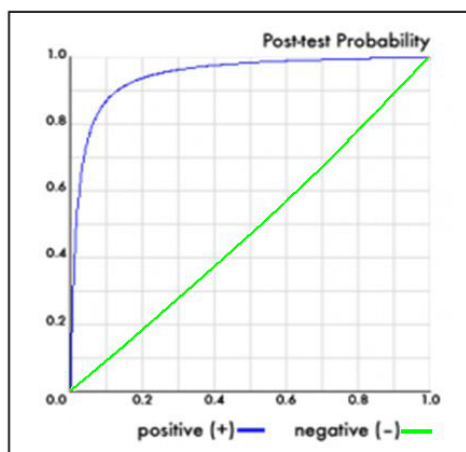


Figura 46: Probabilidad post-test de muerte o dependencia severa

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En las últimas décadas ya es conocido que ha habido un desarrollo y un avance en las medidas de soporte, así como una aparición de nuevas terapias y un mayor conocimiento de determinados procesos como el shock y la sepsis. Asociado a todo ello también se han producido cambios en las características de los enfermos críticos, principalmente una población más anciana como describe F. García Lizana en su estudio en una unidad de críticos española⁶⁴, en el que un 12.5% de los pacientes ingresados en la UCI eran mayores de 75 años y el 41% se encontraba entre los 60-75 años.

Por tanto, se entiende la necesidad de profundizar en entidades clínicas de relativamente reciente aparición y descripción, con una alta morbilidad y mortalidad asociada, como es el síndrome de disfunción multiorgánica⁶⁵. Además de analizar como todo lo anteriormente expuesto ha podido influir o modificar su incidencia y la morbimortalidad que conlleva.

Para interpretar nuestros datos a la luz de estudios previos, realizamos una búsqueda en la base de datos MEDLINE, sin límite de fecha, combinando las palabras claves (MeSH) y a texto libre “multiple organ failure”, “multiple organ dysfunction”, “organ failure”, “functional outcome”, quality of life” y “evaluation of activity” con “critical care”, “intensive care unit” y “critical illness”. Además revisamos la bibliografía reseñada en cada artículo recuperado de la búsqueda inicial. Encontramos más de 1500 publicaciones que se referían a algún aspecto del síndrome de disfunción multiorgánica. Son más de 200 los trabajos originales publicados que se refieren al SDMO, a los índices de disfunción orgánica o a la calidad de vida de los pacientes críticos.

Antes de proseguir creemos necesario reseñar tres aspectos fundamentales que van a diferenciar nuestro trabajo de lo que hay hasta ahora publicado, y que van a marcar el desarrollo de la discusión:

1. El SDMO como ya se dijo en la introducción fue descrito inicialmente en enfermos postquirúrgicos y politraumatizados, definiéndose posteriormente en la

totalidad de los enfermos críticos. Esto explica que muchos de los trabajos realizados sean en unidades de enfermos quirúrgicos, o médico-quirúrgicas. A diferencia de nuestro estudio que es una unidad de enfermos críticos exclusivamente médicos.

2. Otro dato a reseñar es que muchos de los estudios publicados tienen como objetivo validar los distintos índices de disfunción orgánica y describir la utilidad del uso secuencial de los mismos, además de establecer y confirmar su capacidad pronóstica. Por tanto son trabajos de una cohorte de enfermos críticos en los que se van a recoger los distintos scores y posteriormente describir como se comportan estas escalas en cuanto al SDMO o a la mortalidad. A diferencia de ellos, en nuestro trabajo realizamos un seguimiento de pacientes que ingresaron con SDMO o lo desarrollaron durante su ingreso, realizando una descripción de los pacientes, de sus complicaciones y de su evolución a corto o largo plazo.

En la literatura sólo hemos encontrado dos estudios similares al nuestro, el trabajo de TK. Nfor⁶⁶ y el de L. Cabré³. El trabajo de TK. Nfor analiza una cohorte de enfermos con disfunción multiorgánica, obtenidos a partir de una base de datos multicéntrica, con el propósito de estudiar el impacto de los cuidados críticos sobre el fracaso orgánico y su relación con la mortalidad, utilizando para ello la escala SOFA. El segundo, es un estudio prospectivo, multicéntrico, cuyo objetivo fue analizar la incidencia y la mortalidad del SDMO, así como evaluar las medidas de adecuación del esfuerzo terapéutico en estos pacientes y determinar la posible contribución del SOFA secuencial en la toma de decisiones.

3. Por último insistir en que son muy pocos los trabajos publicados sobre calidad de vida (CV) en la UCI, debido probablemente a la reciente incorporación de la CV como indicador pronóstico, y a la incipiente definición de la misma. En la búsqueda realizada recogimos 70 artículos que hacen referencia a algún concepto de calidad de vida en los pacientes críticos, y sólo encontramos tres trabajos en enfermos con disfunción multiorgánica.

1. DESCRIPTIVO DE LA DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA:

Es bien conocido que el SDMO es común en la UCI⁶⁷, pero en cuanto a las cifras de **incidencia**, hemos encontrado escasas referencias en la literatura. Esto probablemente se deba a que muchos de los estudios publicados tienen como objetivo validar los distintos índices de disfunción orgánica, establecer y confirmar su capacidad pronóstica, así como valorar la utilidad del uso secuencial de los mismos. Por tanto son trabajos de una cohorte de enfermos críticos en los que se van a recoger los distintos scores y posteriormente describir como se comportan, las escalas, en cuanto al SDMO o a la mortalidad, sin que realmente se realice un seguimiento de una cohorte de pacientes con SDMO.

La incidencia descrita tiene un rango tan amplio que varía entre un 85%⁶⁸ y un 2%⁶⁹ de los pacientes. Esta diferencia fundamentalmente pueda corresponderse a la diferente gravedad de los enfermos, a la diversidad de pacientes incluidos en los estudios, así como a los diferentes tipos de unidades (con distintos niveles de atención). Muchos son análisis de la DMO en determinados grupos de enfermos, como postquirúrgicos⁷⁰, enfermos sépticos⁷¹ o traumatológicos⁷², o en base a una patología concreta: cirrosis hepática⁷³, enfermos con pancreatitis⁷⁴ o enfermos con patología renal crónica⁷⁵.

Encontramos recogida una incidencia del 85% en un estudio sobre pacientes sépticos, en una única unidad de enfermos médico quirúrgicos⁶⁸. Fueron incluidos aquellos enfermos que en las primeras 24 horas cumplían criterios de sepsis grave y para la evaluación de la disfunción multiorgánica utilizaron el SOFA score. Analizaron 117 pacientes, 88 de ellos postquirúrgicos, siendo el foco intra-abdominal y el respiratorio los más frecuentes. La gravedad al ingreso valorada por el SAPSII fue de 47 (37-57) y la supervivencia a los 28 días del 41%. En este trabajo el 85% de los pacientes tenían 2 o más disfunciones orgánicas en el primer día de ingreso (SOFA supervivientes 5.2 ± 2.9 ; SOFA exitus 7.4 ± 3.4). Existe otro trabajo sobre enfermos sépticos en el que el 71% de los pacientes manifestaron SDMO⁷⁶.

Dewar DC. y colaboradores tratan de describir la epidemiología del SDMO en enfermos politraumatizados en Australia⁶⁹. Es un trabajo realizado en un único hospital terciario, centro de referencia traumatológico. La incidencia de SDMO en el total de

enfermos ingresados en la UCI fue del 2% (5/204), pero encuentran un subgrupo de enfermos, al que llaman cohorte de riesgo, en los que la DMO estuvo presente en un 17%. Son pacientes con un Injury Severity Score (ISS) >15, edad >18 años, con una supervivencia >48 horas y que no presentaban traumatismo craneoencefálico (TCE). Por ello concluyen que la evolución a SDMO estuvo influida no sólo por la gravedad, sino también por el tipo de enfermo. Estos hallazgos aclararían la variabilidad de cifras que existen en otros trabajos que estudian la presencia de SDMO en enfermos traumatológicos: 5-66%^{77,78,79}.

Además de estos trabajos realizados en subgrupos de enfermos hemos encontrado descrita la incidencia de SDMO en dos publicaciones más, la de Zimmerman y colaboradores² y en el trabajo de L. Cabré³, con un 14% y un 17.6% respectivamente, ambos realizados sobre enfermos mixtos (médico-quirúrgicos).

Reseñar que en el caso de JE. Zimmerman, se trata de un estudio realizado a inicios de la década de los 90, cuando todavía no se habían desarrollado los índices de disfunción multiorgánica y por tanto la definición de SDMO se hizo en base a unos criterios de fracaso orgánico y no por un índice, como el SOFA. Sin poder olvidar también los cambios producidos en las características de los pacientes críticos y los ya referidos avances en las medidas de soporte de los últimos años. Destacar también que los enfermos con orden de no RCP fueron excluidos. Es además un estudio multicéntrico en el que se incluyeron pacientes médico-quirúrgicos, siendo la proporción de enfermos postquirúrgicos del 42.3% y entre los enfermos médicos las categorías de ingreso más frecuentes fueron: problemas cardiológicos, enfermos sépticos, politraumatismos no quirúrgicos o TCE y problemas respiratorios (18,4%, 11%, 9% y 7% respectivamente). Estas proporciones difieren con respecto a las características de nuestros enfermos y adquieren importancia por el hecho de que si bien el 14% de los enfermos desarrollaron SDMO, entre todos los enfermos con SDMO (2364), el 75% fueron enfermos no quirúrgicos.

El trabajo de L. Cabré, es también un estudio multicéntrico, en el que participaron 75 UCIs españolas y 4 latinoamericanas, con un total de 800 camas y en el que se incluyeron 7615 enfermos médico-quirúrgicos. El 32% de los ingresos fue por patología quirúrgica. Entre las categorías de ingreso de los pacientes no quirúrgicos destacar que

el 16% fueron enfermos coronarios, un 12% ingresaron por neumonía y un 6% por patología respiratoria. La definición del SDMO se hizo en base al SOFA, entendiendo como tal una puntuación ≥ 3 en dos o más órganos, al igual que en nuestro trabajo. La incidencia de SDMO fue del 17.6%. Además de las diferencias entre ambas poblaciones estudiadas, no encontramos descrita la gravedad de los enfermos, aunque la mortalidad hospitalaria fue del 45% (similar a la nuestra).

Igualmente subrayar que estos dos últimos trabajos analizan enfermos coronarios (categoría de ingreso no incluida en nuestro trabajo), y que como describen Janssens y colaboradores al evaluar la capacidad discriminativa del SOFA en pacientes con patología cardiovascular, se trata de enfermos con una menor gravedad, menor mortalidad y menor disfunción multiorgánica⁸⁰.

En nuestro estudio el 41.4% de los pacientes en algún momento de su evolución desarrollaron SDMO, cifras que se encuentran en el rango de lo publicado, sin poder equiparar de manera completa a otros estudios, puesto que sólo incluimos enfermos médicos, y principalmente respiratorios, neurológicos y sépticos (25%, 23.7% y 18%, respectivamente). Con la ausencia de “case-mix”, nuestro trabajo adquiere importancia, ya que es el prototipo de los servicios de medicina intensiva polivalentes, ampliamente arraigados en nuestro entorno.

En cuanto a la **etiología** de la SDMO, como tal no tenemos constancia de referencias en la literatura, salvo en un trabajo⁷⁶. Sin embargo, el estudio de los factores relacionados con el desarrollo de la disfunción multiorgánica ha sido objeto de múltiples estudios, destacando como factores de riesgo la presencia de infección y el SRIS. Para nosotros la causa más frecuente de DMO fue la sepsis (55%), factor abundantemente relacionado con la disfunción multiorgánica en la literatura^{15,21,81,82,83}, y que concuerda con los hallazgos de presencia de infección como factor de riesgo.

El trabajo citado es un extenso estudio europeo, multicéntrico, en el que participaron 198 unidades de 24 países distintos, incluyendo un total de 3147 pacientes. Es conocido como el SOAP study (Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients)⁷⁶, y el objetivo del mismo era definir la incidencia de sepsis, así como describir las características de los enfermos críticos europeos. En el refieren que la sepsis contribuyó en un 41% a los

fracasos multiorgánicos recogidos, y encontraron que el SDMO ocurría más frecuentemente en los enfermos sépticos comparados con otros enfermos críticos (75% vs 43%).

Estos resultados ratifican la propuesta en el año 2001 de un sistema de clasificación para la sepsis⁹, PIRO, que estratifica a los enfermos sobre la base de sus condiciones Presdisponentes, la naturaleza y el alcance de la lesión (Infección), la magnitud de la Respuesta del huésped y el grado de la disfunción Orgánica⁸⁴. Sistema recientemente creado y en fase de validación⁸⁵.

Henao FJ. y colaboradores, trataron de identificar aquellos factores de riesgo de evolucionar a SDMO⁸⁶. Para ello estudiaron 40 casos de SDMO y 120 controles, todos ellos eran pacientes politraumatizados que requirieron ingreso en una UCI. Tanto en el análisis univariado, como en la regresión logística, la sepsis fue factor independiente de riesgo de SDMO. Otros factores fueron al shock hipovolémico y el tiempo de llegada al hospital.

También encuentran la presencia de infección como factor de riesgo para SDMO, Zimmerman JE. en otro trabajo sobre enfermos médico-quirúrgicos²¹, y Cleon WG. en pacientes quemados y traumatológicos⁸⁷.

Por todo ello, parece coherente con lo descrito en la literatura que la etiología de la SDMO más frecuente en nuestros enfermos fuera la sepsis, por delante de otros procesos como la patología respiratoria o la cardiológica. No fue nuestro objetivo el estudio de los factores de riesgo, ya que el desarrollo de DMO incluye variables individuales, tanto genéticas como de comorbilidades, variables relacionadas con la etiología, las complicaciones, el propio tratamiento recibido, el ámbito de tratamiento... En definitiva un teórico número de factores de riesgo probables que obligarían a un tamaño muestral de tal magnitud que se escapa al de un trabajo “unicéntrico”.

Respecto al **número de órganos** en fallo tanto al ingreso, como durante su estancia en la UCI (número máximo de órganos), nosotros encontramos que aproximadamente la mitad de los enfermos presentaron fracaso de dos órganos tanto al ingreso (46.4%), como en la evolución (49.2%) y mostraron fracaso de cuatro o más órganos el 23.8% de

los pacientes. Todos estos resultados son superponibles a lo publicado, aunque las cifras son variables, en función de los pacientes incluidos en cada estudio (Tabla 43). Sin olvidar que nuestra serie está formada únicamente por enfermos con disfunción multiorgánica.

Nº Órganos	JL. Vincent ³¹	R. Moreno ³⁵	DE. Fry ⁸	KI. Halonen ⁷⁴	WA. Knaus ²⁵	S. Arenal
0	45%	35%	-	12%		-
1	35%	25%	-	10%	76%	-
2	13%	16.8%	38.2%	35%	17%	49.2%
3	5%	12.1%	34.5%		7%	27%
4	2%	6.5%	11%	43%		16.5%
5		3%	14.5%			5.7%
6		1.6%	2%			1.6%

Tabla 43: Porcentaje de pacientes según el número de órganos en fallo.

En nuestra serie el fracaso más frecuente fue el pulmonar (84.5%), de hecho sólo uno de los enfermos preservó la función respiratoria durante todo el ingreso. Además en tres cuartas partes de nuestros enfermos estaba presente en el momento de ingresar. El fracaso hemodinámico y el neurológico fueron los siguientes en frecuencia (73.7% y 52.1%).

En la literatura es también el fracaso pulmonar el más frecuente, desde los primeros estudios en los años 80, como es el trabajo de R.J. Goris¹⁶, en el que todos los enfermos tenían fracaso respiratorio, hasta los trabajos más recientes, como en la revisión realizada por D. Dewar, sobre la DMO en pacientes politraumatizados, en la que describen que el 99% de los enfermos presentaban fracaso del pulmón al ingreso⁸⁸.

Pero al igual que el pulmón es el órgano que más frecuentemente se afecta, es también el primero en hacerlo, antes incluso de la presencia de ningún otro fracaso orgánico¹⁵.

JL Vincent y colaboradores³¹ realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico, con el objetivo de evaluar el uso secuencial del SOFA, así como analizar la severidad de la DMO en los enfermos críticos. Se incluyeron 1449 pacientes procedentes de unidades mixtas, el 35% fueron enfermos quirúrgicos, un 12.5% eran enfermos politraumatizados y el 44.4% enfermos médicos (sin incluir enfermos coronarios). La edad media fue de 55 años, el 63% eran varones y tuvieron una estancia media de 5 días. La mortalidad en UCI fue del 22% y en el hospital del 26%. Encontraron que el fracaso más común fue el pulmonar, ya que el 70% de los pacientes manifestó algún tipo de alteración de la función respiratoria, siendo además el primero en aparecer, 2.1 ± 3.8 días. El siguiente, por orden de frecuencia, fue el fracaso neurológico (29.6%). Destacar que el fracaso hepático fue el menos frecuente, sólo el 2.7% de los enfermos, y también el más tardío (4.9 ± 5.4 días). En cuanto a la disfunción orgánica, después de la respiratoria, la renal y la hematológica fueron las más habituales (25%).

Existe otro estudio realizado por TK. Nfor⁶⁶ (citado en la introducción, por ser similar al nuestro), prospectivo y multicéntrico, que excluye unidades cardiológicas y aquellos pacientes que ingresaron por patología neurológica. Por este motivo tampoco se consideró entre los fracasos orgánicos el neurológico. El objetivo fue determinar el impacto del SDMO en enfermos críticos y estudiar su asociación con la mortalidad. Analizaron un total de 873 pacientes, siendo las principales categorías de ingreso: procesos neumónicos (16%), patología digestiva (15%), patología cardiológica (11%), y problemas respiratorios (10%). El SOFA fue también el score utilizado para la valoración de la DMO. Encontraron que el fracaso más frecuente fue el pulmonar, tanto al ingreso como durante su estancia en la UCI (75%, 77%), y prácticamente la totalidad de los enfermos presentaron alguna alteración en la función respiratoria durante el ingreso (98.2%). Igualmente fue el primero en aparecer, estando presente en el 95% de los enfermos en el momento de ingresar. El fracaso hemodinámico fue el siguiente en frecuencia, tanto al ingreso como durante la evolución (33.5%; 40.1%). Al igual que en el estudio anterior, el órgano con menores tasas de fracaso fue el hígado. La disfunción (puntuación SOFA 1-2) en todos los sistemas alcanzó cifras similares (20%-30%), excepto para la disfunción cardiovascular que fue algo superior (37%).

En análisis de subgrupos de enfermos, como sépticos²⁰ o traumatológicos⁸⁹, esta distribución se mantiene, siendo el fracaso pulmonar el más frecuente, seguido del cardiovascular, del mismo modo que el fallo hepático fue el de menor presencia.

Por tanto los resultados encontrados en nuestro trabajo, incluido el fallo hepático que fue el menos frecuente (19.1%), son parejos a lo descrito en la literatura. Estas diferencias, en cuanto a la distribución de fallos orgánicos, en parte podrían deberse a los parámetros utilizados para la medición de cada función orgánica. Para la valoración de la función pulmonar el SOFA utiliza la PO_2/FiO_2 , variable de alta sensibilidad para la función respiratoria. En cambio la concentración de bilirrubina tarda tiempo en elevarse, y esto puede hacer que el fracaso hepático pueda ser reconocido más tardíamente, además no es específica de fallo hepático y tiene una habilidad limitada para reflejar el espectro completo de la disfunción hepática^{31,68}.

2. MORTALIDAD DE LA DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA:

El análisis de mortalidad que realizamos también confirma la **relación obvia entre el fracaso orgánico y riesgo de muerte**³¹, siendo varios los resultados que apoyan esta correlación.

En primer lugar, al igual que en otros trabajos², encontramos diferencias de supervivencia entre los enfermos que desarrollaron SDMO y los enfermos sin SDMO, siendo aproximadamente la mortalidad hospitalaria cinco veces mayor entre los primeros. R. Moreno y colaboradores encontraron que la presencia de SDMO (entendido también como un SOFA ≥ 3 , en dos o más órganos) asoció una mortalidad en UCI del 45%, frente al 6.2% de los enfermos que no evolucionaron al fracaso multiorgánico³⁵.

Además en nuestra serie fue distinta la mortalidad asociada al fracaso orgánico y a la disfunción de un órgano, dato que induce a pensar en el fracaso como una buena medida para estimar el riesgo de muerte.

Por último, como ya hemos repetido en varias ocasiones, se sabe que el riesgo de muerte asociado a la DMO es elevado, entorno al 50%⁸⁷, de la misma manera que se ha descrito que el 80% de la mortalidad en la UCI es atribuible al SDMO⁹⁰. Los hallazgos de nuestro trabajo son superponibles: la mortalidad hospitalaria entre nuestros pacientes que evolucionaron a SDMO fue del 49% y, del total de enfermos que fallecieron, el 82.3% tenían SDMO.

Todo ello viene corroborado por la relación que existe entre la mortalidad y el número de órganos en fallo, como se describe en la literatura^{22,91}. A mayor número de órganos en fallo, tanto al ingreso, como durante su evolución, mayor mortalidad: desde el 29.5% para los enfermos con dos órganos en fracaso, hasta el 81% para aquellos que presentaron fracaso de cuatro o cinco órganos y del 100% para el fracaso de los seis sistemas. Existen múltiples publicaciones que recogen la asociación entre el riesgo de muerte y el número de órganos en fallo. Tal es el caso del trabajo de WA. Knaus y colaboradores²⁵, realizado sobre enfermos médico-quirúrgicos, o el trabajo de JL. Vincent³¹, ambos ya citados anteriormente. Este último, realizado para evaluar el uso

del SOFA en enfermos críticos, encontró una mortalidad del 9% para aquellos enfermos con ausencia de fracaso orgánico, del 38% para los que tenían dos órganos, del 69% para los de tres y para aquellos que tenían cuatro o más órganos fue del 83% ($p<.00001$). El siguiente gráfico muestra estos hallazgos, así como los de nuestro trabajo y otros recogidos en la literatura.

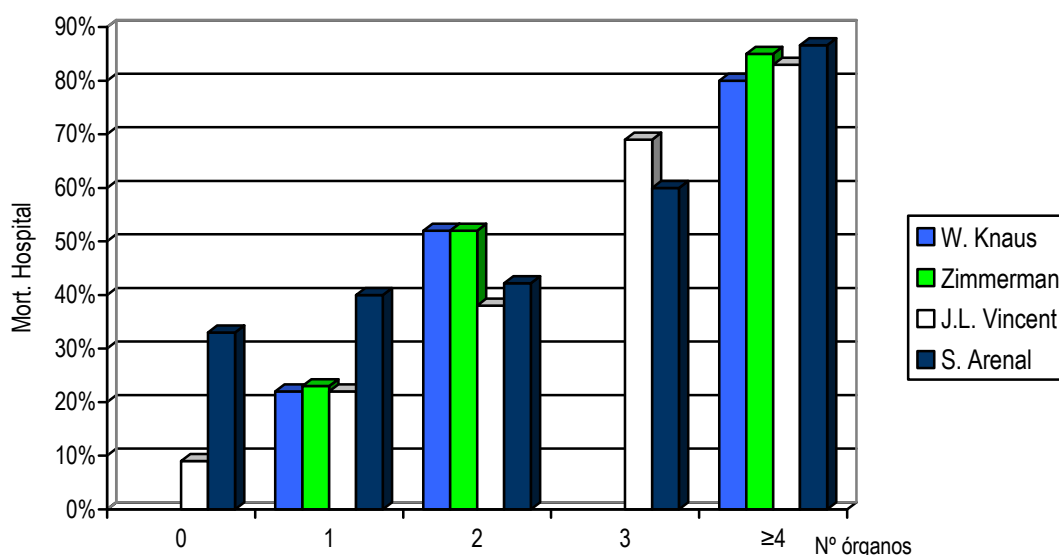


Figura 47: Mortalidad hospitalaria asociada al número de órganos en fallo al ingreso.

Similares resultados son descritos por Zimmerman y colaboradores²¹, en una revisión sobre el SDMO. Recogen tres grandes estudios multicéntricos, llevados a cabo en Estados Unidos y en Francia, cuyo objetivo fue analizar los factores pronósticos de la DMO. Juntos incluyen un total de 80 hospitales y 25.522 ingresos en UCI. El 49% de los pacientes presentaron fracaso de uno o más órganos. Concluyen que el número de fracasos orgánicos tuvo un importante impacto sobre la supervivencia hospitalaria, de tal forma que la mortalidad para los enfermos con un fracaso orgánico al ingreso fue del 23%, para aquellos con dos órganos en fallo fue del 52% y se incrementó hasta el 85% para los enfermos con tres o más órganos en fallo. Únicamente volver a insistir en que son estudios realizados a inicios de los 90, donde no se habían desarrollado todavía los índices de disfunción orgánica, y que por tanto la definición de SDMO se realizó en base a una serie de criterios. Los tres trabajos emplearon las mismas definiciones que recogemos en la tabla siguiente (Tabla 44).

Sistema orgánico	Criterios de fracaso
Fracaso Cardiovascular	FC \leq 54 lpm
	PAM \leq 49 mmHg
	Arritmia (TV o FV)
	pH \leq 7.24 y pCO ₂ \leq 49 mmHg
Fracaso Respiratorio	FR \leq 5 rpm ó \geq 49 rpm
	pCO ₂ \geq 50 mmHg
	AaDO ₂ \geq 350 mmHg
	Dependiente de VM > 72h
Fracaso Renal	Diuresis \leq 479 ml/24h ó \leq 159 ml/8h
	BUN \geq 100 mg/dl
	Cr sérica \geq 3.5 mg/dl
Fracaso Hematológico	Leucocitos \leq 1.000 mm ³
	Plaquetas \leq 20.000 mm ³
	Hematocrito \leq 20%
Fracaso Neurológico	GCS \leq 6 en ausencia de sedación

Tabla 44: Definiciones de fracaso orgánico (presencia de uno o más valores, durante las primeras 24 horas de ingreso).

Además la supervivencia hospitalaria no sólo se relacionó con el número de órganos en fracaso, sino que el tiempo en que se mantiene la DMO modificó los resultados. Por ejemplo, el fracaso de un órgano persistente al tercer día supuso duplicar la mortalidad, y para aquellos enfermos que mantuvieron más de un día el fracaso de dos órganos, el riesgo de muerte se incrementó hasta el 70% (Tabla 45).

Nº órganos	Días en fracaso						
	1	2	3	4	5	6	7
1	23%	36%	42%	36%	37%	42%	42%
2	52%	74%	70%	64%	68%	65%	65%
≥ 3	85%	94%	94%	87%	86%	87%	89%

Tabla 45: Mortalidad hospitalaria de acuerdo con el número y duración del fracaso orgánico.

Esta misma relación, riesgo de muerte y número de órganos en fallo, también ha sido descrita en pacientes con fracaso respiratorio y que evolucionaron hacia la DMO⁹², en enfermos que desarrollaron SDMO en el contexto de una pancreatitis grave⁹³, o en enfermos traumatológicos con SDMO⁹⁴.

También la relación entre la supervivencia y el tiempo que se mantiene el fracaso multiorgánico ha sido definida en otros trabajos ya citados previamente^{2,24,25}. Esto hace pensar en la necesidad de un seguimiento evolutivo y no en una única valoración pronóstica al ingreso. De la misma manera nosotros encontramos que la asociación entre la mortalidad y el número de órganos en fallo se mantuvo en el tiempo, mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Además fue una variable evolutiva, el máximo número de órganos, y no el número de órganos en fallo al ingreso, la que se comportó como factor independiente de mortalidad. Recordar que fue la recogida diaria del SOFA la que permitió obtener esta variable (el máximo número de órganos).

Además del número de órganos, encontramos como **factores relacionados con la mortalidad** la edad, la gravedad al ingreso, la calidad de vida previa y la presencia de comorbilidades. Todos ellos relacionados con el riesgo de muerte en la DMO en distintas publicaciones (Tabla 46). Estos hallazgos parecen congruentes ya que aquellos enfermos más mayores, son también los que tienen más comorbilidades y una peor situación funcional.

Destacar que la presencia de complicaciones evolutivas en nuestros enfermos si que conllevó mayor riesgo de muerte, pero contrariamente a lo que está descrito en la literatura, el desarrollo de complicaciones infecciosas, como la NAVM o la sepsis por catéter, no se relacionaron con la mortalidad. Las mejoras asistenciales y de soporte, así como las medidas desarrolladas en los últimos años para la detección precoz y el manejo adecuado de la sepsis, podrían explicar la ausencia de impacto sobre la mortalidad, aunque sigan implicando mayores estancias y altos costes.

De todos ellos fueron **factores independientes de mortalidad** en nuestros enfermos: el máximo número de órganos, la edad y el SDRA. Además de lo ya comentado sobre el número de órganos en fallo, sólo añadir que la edad también ha sido descrita como factor independiente de mortalidad en otros trabajos^{95,96}.

Autor	Nº pac.	Tipo pacientes	Año	Mortalidad	Factores relacionados con la mortalidad
JL. Vincent ³¹	1449	Médico-Quirúrgicos	1998	UCI: 22%	Número órganos Presencia de infección Gravedad evolutiva (SOFA máx.)
R. Moreno ³⁵	1449	Médico-Quirúrgicos	1999	UCI: 22%	Número de órganos Fracaso (frente a disfunción) Gravedad evolutiva (SOFA máx.) Duración del fracaso
JE. Zimmerman ²	-	Médico-Quirúrgicos	1996	UCI:47.6% Hosp:61.7%	Edad Comorbilidades Categoría de ingreso Gravedad al ingreso (APS) Duración del fracaso
KI. Halonen ⁷⁴	178	Pancreatitis	2002	Hosp: 38%	Edad Comorbilidades (patología cardiovascular) Gravedad evolutiva (SOFA máx.)
WA. Knaus ²⁵	5677	Médico-Quirúrgicos	1985	UCI:19% Hosp:31%	Edad Número de órganos Duración del fracaso
AC. Kajdacsy-Balla ³⁷	748	Médico-Quirúrgicos	2005	-	Edad Tasa de infección Gravedad al ingreso (SOFA) Gravedad evolutiva (SOFA máx., Delta SOFA)
TK. Nfor ⁶⁶	873	Médico-Quirúrgicos (excluyen neurológicos)	2006	UCI:26.6%	Número de órganos Gravedad ingreso (mortalidad temprana)

Tabla 46: Factores relacionados con la mortalidad del SDMO.

En cuanto al **impacto de los distintos fracasos orgánicos sobre la mortalidad**, aunque en nuestra serie fue el fracaso hepático el de mayor mortalidad, no resultó ser el más relevante, quizás porque es el órgano que menos frecuentemente encontramos en fallo como ya hemos explicado. Pero lo cierto es que estos hallazgos sobre mortalidad y fracaso hepático son equiparables a los encontrados por el grupo de trabajo del SOFA o en publicaciones sobre enfermos cirróticos y SDMO^{97, 98}.

Los órganos con mayor impacto fueron el cardiovascular y el respiratorio (OR 3.47, IC95% 1.62-7.4 y OR 2.72, IC95% 1.1-6.56), seguidos del neurológico y renal (OR 2.73, IC95% 1.34-5.58 y OR 2.51, IC 1.18-5.36). Estos resultados se asemejan a lo descrito por J.L. Vincent³¹. En el análisis de Cox que realizan fueron el fracaso hemodinámico, el neurológico y el renal los de mayor impacto en la mortalidad. Además este grupo de trabajo, en un estudio previo, ya había determinado que el fracaso orgánico con mayor capacidad discriminadora era el cardiovascular³⁵. De igual forma en análisis de subgrupos de enfermos se demuestra la mayor contribución del fracaso cardiovascular y el neurológico a la mortalidad. AN. Aggarwal⁹⁹ en su estudio sobre fracaso multiorgánico en enfermos con fracaso pulmonar secundario a SDRA, además de la disminución de la supervivencia a medida que aumenta el número de órganos en disfunción o fracaso, fueron el SOFA cardiovascular (OR 1.66, IC95% 1.36-2.01) y el neurológico (OR 1.76, IC95% 1.42-2.18), los que más diferencias presentaron entre valores medios entre vivo y muertos. Resultados equivalentes a los de S. Vosylius⁶⁸ en enfermos sépticos: fracaso hemodinámico (OR 2.49, IC95% 1.62-3.83) y fracaso neurológico (2.11, IC95% 1.44-3.11), $p < 0.001$.

Por último añadir que el ratio de mortalidad, como también se sugería en la literatura^{18,100,101}, varía en función de la combinación de fracasos orgánicos, encontrando nosotros la tasa más alta para la asociación de fracaso respiratorio y hemodinámico. Sin poder olvidar el incremento de riesgo de muerte que supone la asociación de fracaso renal (3.6 veces más). Aunque son varios los trabajos que recogen las distintas combinaciones, no hay un patrón claro en todos ellos, ya que son trabajos con poblaciones heterogéneas o de subgrupos de enfermos, como por ejemplo pacientes con pancreatitis aguda grave, además de emplear diferentes definiciones de SDMO y fallo orgánico. De esta manera podemos encontrar que la combinación de fracaso respiratorio con cualquier otro órgano fue la de menor mortalidad en el caso de J.L.

Vincent y del grupo de trabajo del SOFA (con mayor mortalidad para la asociación de fallo hemodinámico y renal)³¹, y sin embargo ser la de mayor impacto en la supervivencia hospitalaria en el de V. Pettilä (excepto si se asociaba con el fracaso hemodinámico)²³. Resultados distintos también a los de K. Halonen y colaboradores sobre enfermos con pancreatitis, donde la mayor tasa de mortalidad (91%) fue para la combinación de fracaso hepático y renal⁷⁴.

3. ESCALAS DE VALORACIÓN DE LA DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA:

El desarrollo de las escalas de gravedad y posteriormente de los índices de disfunción multiorgánica, fue un intento de describir de manera objetiva y cuantitativa el grado de disfunción y de evaluar la morbilidad de los pacientes críticos. Por ello nos parecía interesante validar en nuestra población estas escalas y estudiar la capacidad predictora de riesgo de muerte, no sólo en cuidados intensivos o en el hospital, sino también a largo plazo. Además ha sido descrita en múltiples estudios la utilidad del uso secuencial de los scores, ya que la medida diaria de la disfunción orgánica proporciona información pronóstica^{68, 102}.

Ante el hallazgo de que tanto las escalas de gravedad (APACHE y SAPS), como los índices de disfunción multiorgánica (SOFA y MODS) recogidos al ingreso se relacionaron con la mortalidad, decidimos incluir todos ellos, junto con el SOFA secuencial y sus derivados en el estudio de validación. Encontrando entonces que fueron los scores derivados de la recogida secuencial, y no los de ingreso, los que mejores valores tomaron en el área bajo la curva ROC (SOFA máximo 0.792, puntuación máxima de SOFA 0.805, número máximo de órganos 0.784).

Revisando la literatura, hallamos un estudio prospectivo, multicéntrico, e internacional, realizado por R. Moreno y colaboradores, con el objetivo de validar el uso del SOFA máximo, entendido al igual que nosotros como el sumatorio de las peores puntuaciones obtenidas en cada órgano. En él fueron incluidos 1449 enfermos críticos (médicos y quirúrgicos), en los que el SOFA fue recogido en el momento del ingreso y cada 24 horas, describiendo que este índice se correlacionó bien con el pronóstico (SOFA máx. vivos 6.7 ± 4.5 vs muertos 13.6 ± 4.8 , $p < 0.001$), y presentó un alto poder discriminatorio (AUROC 0.847)³⁵.

Asimismo A. Junger³⁶, tras recoger el SOFA de forma secuencial, encuentra el mejor resultado para el SOFA máximo (definido como la peor puntuación SOFA obtenida durante el ingreso), con un AUROC de 0.922, de tal forma que por cada punto que se incrementa el SOFA máximo existe el doble de riesgo de muerte (OR 2.059, IC95% 1.778- 2.384, $p < 0.01$). En nuestro estudio la OR para la puntuación máxima del SOFA fue de 1.275 (IC95%), con una OR mayor, para el máximo número de órganos

(OR 2.8, IC95%). Destacar que A. Junger modifica el SOFA neurológico, ya que se trata de un trabajo que calcula el score de forma retrospectiva y a partir de una base de datos recogida de forma automatizada y en la que no costaba la escala Glasgow. Además utiliza mortalidad en UCI y no mortalidad hospitalaria, al igual que R. Moreno. Ambas cosas podrían explicar las diferencias encontradas, al igual que las diferencias demográficas de los enfermos, ya que incluyen unidades mixtas o exclusivamente quirúrgicas, y no sólo enfermos en SDMO.

La tabla siguiente resume los principales resultados en cuanto a validación de la escala SOFA y sus derivados.

Estudio	NºPac/ Tipo UCI/ Mort.	SOFA	AUROC	Mort. estudiada
Pettilä et al. ²³	520/ Mix/ U: 16.5% H:30%	SOFA Máx Punt. total SOFA Delta SOFA	0.792 0.816 0.600	H H H
Junger et al. ³⁶	524/ Qx/ U: 12.4% H:-	SOFA Máx Punt. total SOFA Delta SOFA	0.922 0.921 0.828	U U U
Ferreira et al. ³⁰	352/ Mix/ U: 23% H:-	SOFA Máx Delta SOFA SOFA medio	0.900 0.690 0.880	U U U
Ho et al. ¹⁰³	1311/ Mix/ U:- H: 14.5%	Punt. total SOFA Delta SOFA	0.829 0.635	H H
Kajdacsy-Balla et al. ³⁷	748/ Mix(multi)/ U: 21.5% H: -	Punt. total SOFA	0.840	U
Moreno et al. ³⁵	1449/ Mix(multi)/ U: 22% H: 26%	Punt. total SOFA Delta SOFA	0.847 0.742	U U
Zygun et al. ¹⁰⁴	1436/ Mix(multi)/ U: 27% H: 35%	Punt. total SOFA Delta SOFA SOFA medio	0.690 0.700 0.510 0.540 0.790 0.770	U H U H U H
S. Arenal	194/Médicos/ U: 41% H: 49%	Punt. total SOFA SOFA máximo Máx. nº órganos	0.805 0.738 0.792 0.729 0.784 0.744	U H U H U H

Tabla 47: Valores AUROC del SOFA y sus derivados.
(Mix: unidades médico-quirúrgicas; Multi: multicéntrico; Qx: quirúrgicos; H: hospital; U: UCI)

Al analizar el comportamiento del SOFA a lo largo del tiempo en nuestro estudio encontramos, que aquellos enfermos en los que la escala aumentó o permaneció estable durante las primeras 48 horas, la mortalidad fue superior (61% vs 30%). Los mismos datos aporta el trabajo ya citado de F. Lopes Ferreira, cuando el SOFA en las primeras 24-48 horas aumentó, la mortalidad fue mayor del 50%, frente al 27-35% en los que permaneció estable e inferior al 27% si el score disminuyó³⁰.

Todo esto se confirma en una revisión del SOFA publicada en el año 2008¹⁰⁵. De los 18 estudios incluidos, diez trabajos tuvieron como marcador pronóstico la mortalidad hospitalaria, los otros ocho utilizaron la mortalidad en UCI, y hubo tan sólo un estudio que evaluó ambas. Prácticamente todos (17 estudios), realizan análisis de discriminación determinando el área bajo la curva ROC. Al revisar el rendimiento del uso secuencial del SOFA, determinan que la mejor AUROC fue para el SOFA máximo (rango: 0.792-0.922) y el máximo total SOFA o máxima puntuación SOFA (rango 0.69-0.921). Los valores más bajos fueron encontrados para el delta SOFA (rango: 0.51-0.828), explicando tan pobres resultados de manera más probable, porque aquel enfermo que presenta un SOFA elevado durante su estancia en UCI, seguramente ya lo tenía en el momento de su ingreso y por tanto el incremento (delta SOFA) es bajo. Por tanto sólo aquellos enfermos que evolucionan mal o en los que aparece el SDMO como complicación durante el ingreso en UCI, presentarían cambios significativos en el delta, dando mayor validez a la escala. De esta manera podemos interpretar nuestros resultados (AUROC delta SOFA: 0.651), puesto que más de dos tercios de los enfermos presentaban SDMO al ingreso. Por último en la revisión incluyen 6 estudios que evalúan la capacidad discriminatoria del SOFA (al ingreso o derivado secuencial) combinado con otras escalas (APACHE II o SAPS II), o creando un nuevo modelo en el que se incluyen otras variables como la edad o la presencia de infección, obteniendo los mejores resultados aquel índice que incluía la escala APACHE II y un derivado del SOFA, la puntuación máxima del SOFA (0.875, para mortalidad hospitalaria)¹⁰⁶.

En resumen, el SOFA al ingreso tiene comparable poder discriminatorio con respecto a las escalas de gravedad (APACHE II y SAPS II); de la misma manera que los scores derivados de la recogida secuencial del SOFA presentan de buena a excelente capacidad discriminatoria, similar a otros índices de gravedad, permitiendo además añadir información pronóstica; es también el score más fácil de calcular; y por último la

combinación de información sobre la gravedad al ingreso y aquella que surge del curso de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento (índices evolutivos o secuenciales) parece prometer mejores resultados.

Por tanto nuestros resultados son superponibles a lo descrito en la literatura, pero añadiendo que en nuestro conocimiento este es el primer trabajo que evalúa el uso del SOFA a largo plazo, encontrando muy pobres resultados, apuntado la necesidad de crear un modelo nuevo, que como recoge la revisión del SOFA, combine tanto la gravedad al ingreso y los factores pronósticos, así como las complicaciones, la respuesta al tratamiento y la evolución en la UCI.

No podemos terminar la discusión sobre la validación de las escalas sin insistir en que ninguna escala de gravedad sirve para la toma de decisiones individuales, incluso con una especificidad y un VPP del 100%, porque seguramente no puede reproducirse en otras series y en otros ámbitos, aunque si supongan una ayuda adicional en la toma de decisiones^{29,107,108}.

4. CALIDAD DE VIDA EN LOS ENFERMOS CON SDMO:

Como ya hemos dicho anteriormente la calidad de vida es en la actualidad un relevante índice de pronóstico en la medicina intensiva. Sin embargo son muy pocos los estudios publicados sobre la misma, añadiéndose además la dificultad para la comparación, dada la heterogeneidad de los mismos en cuanto a los pacientes evaluados, las escalas utilizadas y el momento de valoración de la calidad de vida. Esto está corroborado en una revisión de la literatura realizada por DK. Heyland¹⁰⁹ con intención de estudiar cómo se mide la calidad de vida en la medicina intensiva y con qué frecuencia, resaltando que en un 60% de los trabajos analizados, en los que idealmente se podría haber hecho, no se hizo y que en un total de 64 estudios, se utilizaron 108 instrumentos de medida distintos.

En este mismo trabajo de DK. Heyland, refieren que la calidad de vida no sustituye a la morbilidad, pero aporta información adicional o complementaria, por lo tanto parece obligatorio una evaluación de la calidad de vida de los enfermos que superaron un episodio de DMO dada su alta morbilidad y mortalidad.

En nuestro trabajo efectuamos una valoración de la calidad de vida tanto en el momento de ingresar, como a largo plazo (a los 18 meses), esto además nos permitió estimar el impacto de las medidas aplicadas y del proceso que motivó el ingreso hospitalario, como explican J. Hofhuis y colaboradores en su revisión sobre la forma de cuantificar la calidad de vida en los pacientes críticos¹¹⁰.

Para la valoración inicial de la situación funcional empleamos el índice de Barthel, un índice de reconocido uso de forma internacional, validado y ampliamente utilizado para la evaluación de discapacidad^{55,111,112,113,114,115}.

Para cubrir el objetivo de evaluar la situación funcional a largo plazo de los enfermos escogimos la escala PAEEC considerando que cumplía los criterios necesarios: es una escala multidimensional, diseñada y validada en enfermos críticos, además de ser sencilla de recoger. También decidimos emplearla de forma conjunta con el índice de Barthel, ya que había sido la forma de evaluar la calidad de vida al ingreso,

permitiendo la comparación antes y después de la estancia hospitalaria, además de servir de referencia para los valores obtenidos en la escala PAEEC.

La evaluación se efectuó a los 18 meses del alta hospitalaria, aunque la gran mayoría de los trabajos están realizados entre los 6 y los 12 meses. Nosotros decidimos hacer un seguimiento más prolongado apoyándonos en una revisión de la literatura sobre conceptos de calidad de vida y valoración de la misma en enfermos críticos realizada por W. Chaboyer¹¹⁶. Dicha revisión incluye 11 trabajos, todos en pacientes críticos, con una horquilla de seguimiento entre 1 mes y 2 años. Recogen que en los dos trabajos con un período de estudio superior al año, encontraron mejoría en la recuperación funcional con respecto a los seis y doce meses, sugiriendo estos hallazgos que estudios más largos pueden aportar mayor información que podría perderse en otros que terminan prematuramente. Existe además otra revisión, con 26 trabajos incluidos (21 poblaciones independientes), sobre estado de salud en supervivientes de cuidados críticos, en la que se concluye que estudios sobre calidad de vida han demostrado que la recuperación al año es incompleta, incluso que la convalecencia puede durar hasta 14 años¹¹⁷, ya que el impacto de la enfermedad en la recuperación de la calidad de vida previa puede ser mayor en los pacientes especialmente graves, y por tanto requerir más tiempo¹¹⁸.

En resumen: evaluamos la calidad de vida antes de ingresar y 18 meses después del alta hospitalaria tras haber superado en la UCI un episodio de DMO, medida con una escala genérica de calidad de vida y otra específica de situación funcional.

Al revisar la literatura en busca de publicaciones con similares características, son tres los trabajos que hemos localizado sobre enfermos con SDMO: V. Pettilä¹¹⁹, F. García Lizana¹²⁰, M. Wehler¹²¹. Además aunque es relativamente frecuente la recogida de la situación basal del enfermo, como referencia para el estado funcional posterior, sólo hemos encontrado un único estudio donde se describe, es el trabajo de R. Rivera Fernández¹²².

En el análisis de **calidad de vida previa** al ingreso encontramos que fue buena en prácticamente la totalidad de nuestros enfermos, tanto de la población general como de los que desarrollaron SDMO. El 4.1% de los enfermos que ingresaron en nuestra unidad

presentaban deterioro severo o total, y tan sólo ingresaron 6 enfermos en esta situación entre los que evolucionaron a SDMO. Esta distribución es similar a la descrita por R. Rivera Fernández¹²² en su trabajo sobre una extensa muestra de pacientes críticos de distintas unidades españolas. La valoración de la calidad de vida se hizo mediante la escala PAEEC. Se incluyeron un total de 8685 pacientes, con una edad media de 57 años, el 69% eran varones, la gravedad al ingreso expresada por el APACHE III fue del 54.8 y la mortalidad hospitalaria fue del 22%. Encontraron que tan sólo el 2.2% de los enfermos presentaban al ingreso un deterioro severo de su calidad de vida (PAEEC >15), concluyendo que en general, la calidad de vida de los enfermos españoles que son admitidos en una UCI es buena y son menos del 10% los pacientes con un deterioro severo.

En cuanto a los cambios producidos en la **calidad de vida a lo largo del tiempo** con referencia a la situación basal o con respecto a una población general de similares características, hemos encontrado distintos trabajos, todos ellos recogidos en las dos revisiones previamente citadas. En la revisión de D. Dowdy y colaboradores¹¹⁷, encuentran que de los 26 estudios incluidos son 7 los que comparan la calidad de vida de supervivientes de UCI frente a la población general, con el resultado de una funcionalidad aceptable, pero peor que la población general en todos los dominios estudiados excepto en la valoración del dolor. Asimismo los estudios que examinan la calidad de vida a lo largo del tiempo (5 trabajos), describen que la calidad es inferior a la previa pero con mejoría progresiva a lo largo del tiempo, aunque no por igual en todas las dimensiones. Las conclusiones son equivalentes en la revisión de W. Chaboyer¹¹⁶, la calidad de vida post-UCI es peor que la previa y más deteriorada con respecto a una muestra semejante de la población general. También encuentran que son todas las dimensiones las que se afectan: funcionalidad, física, psicológica y/o de interacciones sociales.

Subrayar que ambas revisiones incluyen trabajos realizados sobre enfermos críticos en general, a diferencia de nuestra serie que es una cohorte de enfermos con SDMO. Por este motivo para poder comparar nuestros resultados usaremos como referencia no los trabajos incluidos en las revisiones, sino los tres estudios ya citados (V. Pettila, F. García Lizana, M. Wheler), que analizaron la situación funcional posterior a la UCI en

enfermos que desarrollaron SDMO. Las características principales de los mismos se encuentran recogidas en la siguiente tabla.

Autor	Nº pac. SDMO (% del total)	Tipo UCI	Gravedad (APACHE II)	Mortalidad UCI	Mortalidad al año
V. Pettila ¹¹⁹	324 (57.6%)	Médico-Quirúrgica	15.9 ± 6.7	-	47%
F. García Lizana ¹²⁰	239 (28%)	Médico-Quirúrgica	-	60%	72%
M. Wheler ¹²¹	170 (53%)	Médica	23 ± 9	45%	64% (6 meses)
S. Arenal	194 (41.4%)	Médica	23.6 ± 7.1	41%	63.8% (18 meses)

Tabla 48: Características demográficas de los estudios sobre CV en pacientes con SDMO.

Antes de analizar los resultados es importante explicar que la definición de SDMO es diferente en cada uno de los estudios. El trabajo de F. García Lizana, es retrospectivo y determinaron la DMO en base al número de órganos en fracaso, establecido por una serie de criterios y no usando un índice de disfunción. En los otros dos estudios si fue el SOFA la escala utilizada, aunque V. Pettila precisa que la aplicación del SOFA se hizo de manera retrospectiva, ya que en el momento de recoger la muestra no se había creado dicho score, si bien el análisis de la DMO se hizo de manera prospectiva. Además tanto V. Pettila como M. Wheler fijaron como SDMO una puntuación global máxima de seis o más, que corresponda al menos a dos fracasos orgánicos (SOFA=3) o a tres o más severas disfunciones presentes al mismo tiempo. Distinta a nuestra definición que viene determinada por el número de órganos en fallo según la clasificación SOFA.

Reseñar asimismo la diversidad de las escalas empleadas para valorar la calidad de vida (Tabla 49), aunque todas ellas validadas en enfermos críticos, ya que la escala RAND36 es la versión finlandesa validada del SF36. También fue distinto el tiempo de seguimiento, frente a nuestros 18 meses, V. Pettila y F. García Lizana realizan la evaluación funcional al año del alta, y M. Wheler a lo seis meses. Todos estos datos y los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Autor	Escala	CV previa	Seguimiento	Resultados
V. Pettit ¹¹⁹	RAND36	No	12 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivientes SDMO (12 meses): peor CV que una población control, peor CV que enfermos críticos sin SDMO (en todos los dominios). - El 46.6% definieron su CV similar o mejor que la situación previa. - 27.4% incorporados a la vida laboral. 3.8% institucionalizados. - Factores asociados: edad.
F. García Lizana ¹²⁰	EQOL modificado	Si	12 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivientes SDMO (12 meses): 81% independientes o dep. leve. - El 59% recuperan o mejoran su CV previa. - 29% incorporados a la vida laboral. - Factores asociados: edad, antecedentes de enfermedad cardiovascular, categorías diagnósticas.
M. Wheler ¹²¹	SF36	Si	6 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes UCI: peor CV previa que una población control (en todos los dominios), y peor los que desarrollaron SDMO (componente físico). - A los 6 meses: peor CV enfermos con SDMO vs no SDMO (físico). - Comparada con su situación basal: 83-90% sin cambios o mejor. - Enfermos SDMO: Mejoró 9% (físico) y 21% (mental). - Similar 70% (físico/mental). Empeoró 21% (físico) y 9% (mental). - Supervivientes de SDMO: no se habían incorporado al trabajo sólo 4 de los que trabajaban previamente. - Factores asociados: comorbilidades, disfunción orgánica (fracaso renal y el respiratorio).
S. Arenal	PAEEC Índice Barthel	Si	18 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivientes SDMO (18 meses): 86% independientes o dep. leve. - Igual o similar CV a la previa: 90% - Mayor alteración en el dominio funcional. - Factores asociados: Edad, comorbilidades, CV previa, número de órganos en fallo, insuficiencia renal y SDRA.

Tabla 49: Principales características y resultados de estudios sobre CV en pacientes con SDMO.

En resumen la calidad de vida de los enfermos que superaron un episodio de SDMO es peor en comparación con un grupo de similares características de la población general, ajustada por edad y sexo¹²³, variables demostradas que influyen en la calidad de vida. Pero existen otra serie de factores que influyen en la calidad de vida, tales como la existencia de comorbilidades y el nivel socioeconómico, que son más difíciles de ajustar, y que podrían ser diferentes entre los pacientes críticos y una población general¹²⁴. Por tanto parecen congruentes estos hallazgos, ya que como explica M. Wheler en su trabajo, la presencia de enfermedades crónicas fue el factor más relevante asociado a pobre estado de salud¹²¹.

Dicho todo esto, lo más razonable sería comparar la calidad de vida posterior con respecto a una situación basal, tal y como hacen M. Wheler, F. García Lizana y nosotros. Todos encontramos que la situación funcional posterior al proceso se ha deteriorado y es peor con respecto a su basal, pero también es cierto que la valoración que hacen de su propio estado de salud y de su calidad de vida, en una alta proporción de enfermos, es buena, describiéndola similar o incluso mejor que la previa (Tabla 49). En nuestro caso encontramos que el 86% de los enfermos que sobreviven a la disfunción eran independientes o tenían un leve grado de dependencia. Además M. Wheler y colaboradores matizan que aquellos enfermos con muy buena calidad de vida previa son los que sufren un deterioro en el status físico, mientras que aquellos que ya tenían una calidad de vida afectada antes del proceso vuelven a su situación previa. Estos resultados son acordes a lo encontrado en estudios de enfermos mixtos, sobre el impacto en la recuperación funcional de los antecedentes y comorbilidades de los enfermos^{125,126,127,128}. En nuestra serie de los enfermos previamente independientes y que sobrevivieron a un episodio de SDMO el 55% permanecía independiente, el 37% presentaba algún grado de dependencia y el 8% se habían deteriorado de forma severa.

Al realizar el **análisis por dominios**, V. Pettila y M. Wheler en sus trabajos describen el mayor deterioro para el componente de funcionalidad física, aunque este último habla del componente físico en global, pero en ambos casos la diferencia alcanza la significación estadística al comparar con los enfermos que no cumplían criterios de SDMO (58.1 ± 31.9 vs 65.1 ± 32.8 $p < 0.01$; 32.9 ± 12.6 vs 39.7 ± 12.8 , $p < 0.0005$, respectivamente). En nuestro trabajo también fue el componente de funcionalidad de la escala PAEEC el más deteriorado, un 12.5% presentaba trastornos severos, si bien

nosotros no realizamos comparación con una población de referencia o sin SDMO, ya que el objeto de nuestro estudio fue describir la situación funcional de estos enfermos y un análisis de mortalidad a largo plazo. No obstante hay que reseñar que si la funcionalidad fue el dominio más alterado, no es despreciable que un 22% de nuestros enfermos presentaran trastornos severos en el componente subjetivo, alteraciones que asimismo V. Pettila describe: los trastornos emocionales y en la vitalidad fueron superiores de forma estadísticamente significativa. En cambio M. Wheler aunque encuentra peor puntuación en el componente mental, no encuentra diferencias significativas en ninguno de los grupos, explicando que en parte podría deberse a un proceso de adaptación conocido como “response shift”. El trabajo de F. García Lizana en enfermos con SDMO no realiza análisis por dominios.

En cuanto a los **factores relacionados con la calidad de vida posterior** aclarar que nosotros realizamos un análisis de mala situación funcional y de mortalidad a largo plazo, pero nuestros resultados coinciden en cuanto a la edad y la presencia de comorbilidades como variables asociadas a un deterioro funcional. Con respecto a las categorías diagnósticas nosotros no encontramos diferencias, aunque si están descritas en otros trabajos como en el de García Lizana, o incluso en estudios sobre enfermos críticos en general¹²⁹, esto podría explicarse porque son pocos los enfermos incluidos en cada categoría. Además F. García Lizana y colaboradores encontraron mejores resultados en los politraumatismos y en la cirugía cardíaca, patologías que no ingresan en nuestra unidad.

Por último subrayar que aunque está ampliamente documentada la asociación entre el desarrollo de DMO y mayor riesgo de muerte, son pocos los trabajos que confirman esta relación, aunque obvia, a largo plazo. Nosotros estudiamos la mortalidad a largo plazo pero teniendo en cuenta también la situación funcional, para ello creamos la variable mortalidad o dependencia severa, considerando el exitus o una puntuación PAEEC mayor de 15 a los 18 meses. El punto de corte en 15 lo establecimos en base al estudio de R. Rivera Fernández, en el cual al diseñar la escala y validarla, determinan una muy pobre calidad de vida para puntuaciones superiores a 15. De hecho al estudiar cuales son los valores medios de la escala PAEEC con los que se corresponden las categorías de Barthel, la dependencia grave o total fueron puntuaciones PAEEC superiores a 13.6. En nuestro trabajo el riesgo de morir o de una situación funcional

severamente deteriorada es aproximadamente dos veces mayor por cada fracaso orgánico que se incrementa, confirmando por tanto la relación entre la DMO y la mortalidad o dependencia a largo plazo.

Destacar además que aparte de la edad, la presencia de comorbilidades y el número de órganos, el desarrollo de complicaciones, entendiendo como tales el desarrollo de SDRA, la insuficiencia renal y el uso de técnicas de depuración extrarrenal, fueron factores asociados a la mortalidad o dependencia. No sólo eso, sino que el fracaso renal y el respiratorio fueron variables independientes de muerte o muy pobre situación funcional, al igual que en el trabajo de M. Wheler en el que ambos fracasos orgánicos también fueron variables independientes de pobre situación funcional (respiratorio: OR 4.1, IC95% 1.6-10.3, p.002; renal: OR 3.3, IC95% 1-11.5, p.05).

5. CREACIÓN DE UN MODELO DE VALORACIÓN A LARGO PLAZO:

Dados los hallazgos en el estudio de validación de las escalas de gravedad, con pobre o nula capacidad discriminatoria a largo plazo, y apoyándonos en el análisis de mortalidad o dependencia, consideramos necesaria la creación de un modelo de valoración a largo plazo. Ya J.L. Vincent y colaboradores, describen sobre el SOFA su relación sólo con la mortalidad en UCI, no con la hospitalaria ni a los 30 días, reconociendo la necesidad de estudios de seguimiento a largo plazo³⁵.

No encontramos en la literatura ningún modelo para analizar la mortalidad a largo plazo y con el que poder comparar nuestros resultados. Reseñar únicamente que L. Cabré³ en su trabajo multicéntrico con objeto de estudiar la utilidad del SOFA en la toma de decisiones en enfermos con SDMO, crea un nuevo índice. Para ello incluye 1340 enfermos en DMO (17.6% del total), en los que estudia la DMO, como se comporta, que mortalidad asocia y el comportamiento de las escalas de gravedad (SOFA secuencial). Al mismo tiempo recoge las medidas de limitación del esfuerzo terapéutico tomadas (Tabla 50).

Características generales	
Categorías de ingreso	Cirugía urgente 20% Respiratorios 18% Cardiológicos 12% Cirugía programada 12%
Incidencia SDMO	17.6%
Mortalidad UCI / Hospital	37.3% / 44.6%
Medidas de limitación del esfuerzo terapéutico	70.6%

Tabla 50: Características generales del trabajo de L. Cabré.

Finalmente describe una mortalidad hospitalaria del 100% para aquellos pacientes mayores de 60 años, con un SOFA máximo > 13, un SOFA mínimo > 10 y una tendencia positiva del SOFA durante los primeros cinco días. Con estas variables crea

un modelo con los siguientes resultados para los índices de calidad diagnóstica (Tabla 51).

SCORES	AUROC	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPN	VPP
Modelo L. Cabré	0.807	5.7	100	56.9	100

Tabla 51: Índices de calidad diagnóstica para el modelo de L. Cabré.

Como ya hemos dicho se trata de un estudio en enfermos con SDMO, de un modelo para mortalidad hospitalaria y no a largo plazo, y aunque con buena capacidad predictora, tiene como limitaciones que es complejo de calcular, además que las variables empleadas no fueron independientes y el modelo fue validado en la misma población en la que se creó. Otra limitación comentada por los propios autores es la inclusión de la tendencia del SOFA durante los primeros cinco días, teniendo que esperar este tiempo para poder calcularlo.

Revisando la literatura encontramos nuevos modelos de riesgo que toman como base el SOFA score o el APACHE, introduciendo variables que en la población de estudio se asociaron de forma independiente a la mortalidad hospitalaria, tales como la infección y la edad, mejorando así la capacidad predictora de las escalas, como ocurre con el SOFA máximo en el trabajo de AC. Kajdacsy-Balla³⁷. Sin embargo no podemos comparar estos scores con nuestro índice, puesto que no fueron creados en enfermos con SDMO, ni para predecir muerte o funcionalidad a largo plazo.

Por último añadir que el “*nuevo índice de riesgo*” es un modelo fácil de calcular, ya que sólo incluye tres variables, todas ellas simples, objetivas y que se pueden recoger de una manera sencilla y rutinaria en cualquier centro. Además fue diseñado sobre una serie de casi 200 enfermos con SDMO de una unidad de cuidados intensivos polivalente y utilizando únicamente aquellas variables independientes de muerte o dependencia del análisis multivariante. El desarrollo del mismo se realiza a partir de las odds ratio obtenidas, otorgándolas un valor en función de la misma, como se indica en algunos trabajos de epidemiología como son los de F. Harrell y Karen G.M. Moons^{130,131}. Destacar que al estudiar el comportamiento diagnóstico del “*nuevo índice de riesgo*” mediante el área bajo la curva ROC presentó un nivel de discriminación bueno

(AUROC 0.728), aunque mejorable, pero es igualmente cierto que supera los resultados previamente descritos para muerte o dependencia a largo plazo con los otros scores de gravedad e índices de disfunción orgánica, por lo menos en nuestra serie (AUROC APACHE II 0.629; SOFA 24h 0.556; MODS 0.548; Puntuación máx. SOFA 0.618; SOFA máx. 0.612). Es por tanto una herramienta útil para clasificar pacientes con riesgo elevado de muerte o dependencia severa, quedando pendiente de confirmar estos resultados en otros ámbitos de trabajo, en pacientes críticos en general y también en otros subtipos de enfermos.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones que son necesarias considerar a la hora de analizar los resultados obtenidos.

En primer lugar los pacientes incluidos en el estudio son enfermos predominantemente médicos, en un período relativamente corto de tiempo. El sesgo de selección es inherente al desarrollo de nuestro estudio en una UCI de un solo centro hospitalario, durante un período concreto del año pudiendo influir la variabilidad estacional de determinadas patologías. Este dato adquiere especial importancia dado que variaciones en las características de la población donde aplicar los resultados y el nuevo índice de riesgo, pueden modificar la capacidad predictiva del mismo. Es necesario por tanto nuevos trabajos y la validación del modelo en unidades y centros diferentes para confirmar los resultados obtenidos en nuestro estudio.

En cuanto a los hallazgos de la situación funcional a largo plazo, sería necesario obtener los datos de la misma en una población de pacientes críticos de similares características tanto en una población general, como en el subgrupo de enfermos que no han sufrido SDMO, para tener una referencia y valorar el impacto de un ingreso en UCI y de la DMO sobre la calidad de vida.

El hecho de incluir el número máximo de órganos en el nuevo índice, variable evolutiva, podría obligar al uso retrospectivo de la escala o por lo menos, a buscar el momento de máximo deterioro del paciente. Pero no hay que olvidar por un lado, que el objetivo era encontrar una herramienta que ayude a clasificar y predecir que enfermos a largo plazo, un año y medio después, están vivos y con una buena situación funcional, aportando en cualquier caso esta información, y por otro lado, que ninguna escala o índice, como ya hemos reseñado, debe ser empleado para la toma de decisiones individuales, sino que debería considerarse como una ayuda adicional.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En nuestra experiencia el síndrome de disfunción multiorgánica es muy frecuente en una unidad de cuidados intensivos, con una incidencia del 41%. El 67% de estos enfermos lo presentan al ingreso.

2. El fracaso respiratorio es el más frecuente, seguido del fracaso hemodinámico. El fallo orgánico con mayor mortalidad es el hepático.

3. A su ingreso en UCI, casi la mitad de los pacientes con SDMO tienen fallo de dos órganos y un 8% de cuatro o más órganos. Esta distribución de fracasos se mantiene similar durante el ingreso.

4. Entre los enfermos con SDMO, frente a los que no tenían disfunción multiorgánica, el shock y la PCR son motivos de ingreso en UCI más frecuentes.

5. La existencia de SDMO en la UCI se acompaña de: mayor gravedad al ingreso, valorada por métodos estandarizados (APACHE y SAPS); mayor número de complicaciones, tanto infecciosas (neumonía nosocomial en el 80% de los pacientes con SDMO), como no infecciosas (insuficiencia renal en el 93.7%); y de una menor supervivencia tanto durante su ingreso en UCI, como durante su ingreso hospitalario.

6. La mortalidad global en estos pacientes es muy elevada. Las variables asociadas de forma significativa a la muerte hospitalaria fueron: la edad, la PCR como motivo de ingreso en UCI, la existencia de comorbilidades, el desarrollo de complicaciones (SDRA, insuficiencia renal), el número de órganos en fallo y la combinación de fracaso respiratorio, hemodinámico y renal.

7. Con respecto a la evolución a largo plazo de los pacientes que desarrollan SDMO y sobreviven a este episodio: un 68.4% fallecen o quedan con un grado severo de dependencia y pobre calidad de vida.

8. Los enfermos supervivientes a un episodio de SDMO presentan a los 18 meses una buena situación funcional: un 47% son independientes (según las categorías del

índice de Barthel) y un 37.6% tienen muy buena calidad de vida (según la escala PAEEC).

9. Encontramos que los factores predictivos de mortalidad/ dependencia severa, con mayor impacto en nuestro estudio son: el índice de Barthel, la insuficiencia renal como complicación y el número de órganos en fallo.

10. Todas las escalas de gravedad han mostrado una correcta capacidad de discriminación con respecto a la mortalidad en UCI y hospitalaria. El mejor poder discriminante lo han ofrecido la puntuación máxima de SOFA, el SOFA máximo y el máximo número de órganos en fallo.

11. En cuanto a la valoración a largo plazo tanto las escalas de gravedad como los índices de disfunción orgánica mostraron escasa capacidad predictora. Por tanto nuevas escalas podrían mejorar la capacidad predictiva de muerte /dependencia a largo plazo.

APÉNDICES

APÉNDICE I

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
PAM	>159	130-150	110-129		70-109		50-69		<50
FC	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40
FR	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Oxygenación	FiO2>0.5 AaDO2				<200		200-499	350-499	>499
	FiO2<0.5 paO2				>70	61-70		56-60	<56
PH arterial	>7,69	7,6-7,69		7,5-7,49	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na plasmático	>179	160-179	155-159	150-54	130-149		120-129	111-119	<111
K plasmático	>6,9	6-6,9		5,5-5,9	3,5-4,5	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina	>3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito	>59,9		50-59,9	46-49	30-45,9		20-29		<20
Leucocitos	>39,9		20-39,9	15-14,9	3-14,9		1-2,9		<1
Glasgow	15 puntos – puntuación en GCS								
Edad	<44 = 0 puntos	45 – 55 = 2 puntos		55 – 64 = 3 puntos		65 – 74 = 5 puntos		> 75 = 6 puntos	
Enfermedad crónica	Postoperatorio programado puntos			2 Postoperatorio urgente o ingreso médico 5 puntos					
Hepática (cirrosis, hipertensión portal o fallo hepático previo), cardiovascular (angina o disnea IV de la NYHA), renal (diálisis crónica), respiratorio (EPOC con hipercapnia, policitemia o HTP), inmunodeficiencia crónica o tratamiento inmunosupresor									
Puntos APS = A	GCS = B	edad = C	enfermedad crónica = D				Puntos APACHE = A+B+C+D		

APÉNDICE II

Puntuación APACHE III												
			0	Edad	5	11	13	16	17	24		
			<44		45-59	60-64	65-69	70-74	75-84	>85		
8		5		0	Latidos/m	1	5	7	13	17		
<39		40-49		50-99		100-9	110-9	120-39	140-54	>155		
23	15	7	6	0	TA media (mmHg)	4	7	9	10			
<39	40-59	60-9	70-9	80-99		100-9	120-9	130-9	>140			
		4		0	Tª (°C)	2	8	13	16	20		
		40		36-39.9		35-.9	34-.9	33.5-.9	33-.4	<32.9		
17		8	7	0	Resp/min	6	9	11	18			
<5		6-11	12-13	14-24		25-34	35-39	40-49	<50			
15		5	2	0	PO2 (mmHg)							
<49		50-69	70-79	>80								
A-aDO2 solo en IOT y FiO2>0.5				0	A-a DO2 mmHg	7		9		11	14	
				<100		100-249		250-349		350-499		>500
				3	0	Hto %	3					
				<40.9	41-49		>50					
				19	5	0	Leucos X 10 ⁶	1		5		
				<1	1-2.9	3-19.9		20-24.9		>25		
Sin fracaso renal agudo				3	0	Cr mg/dl	4		7		Fracaso renal agudo si Cr >1.5 y diuresis < 410 cc/día sin diálisis crónica	
				<0.4	0.5-1.4		1.5-1.9					
Con fracaso renal agudo					0	Cr mg/dl	10					
					<1.4		>1.5					
				1	0	Diuresis L	4		5	7	8	15
				>4	2-3.9		1.5-1.9		1.49-0.9		0.9-0.6	0.4-0.6
					0	BUN mg/dl	2		7	11	12	
					<16.9		17-19		20-39		40-79	
3		2	0	Na mM/l	4							
					>155							
<119		120-34	135-54	Alb mg/dl	4							
					>4.5							
11		6	0	Glu mg/dl	3		5					
					200-349		>350					
<39		45-59	60-199	Br mg/dl	5		6		8	16		
					2-2.9		3-4.9		5-7.9		>8	
23		16		13	Morbilidad	11		10		10	4	
SIDA		Fallo hep		linfoma		Ca metastásico		inmunosup		leucemia	cirrosis	
Puntuación para transtornos equilibrio ácido-base												
		PCO2<25		25-<30	30-<35	35-<40	40-<45	45-<50	50-<55	55-<60	>60	
pH<7.15		12								4		
7.15-<7.20												
720-<7.25		9			6		3		2			
7.25-<7.30												
730-<7.35					0			1				
7.35-<7.40		5										
7.40-<7.45												
7.45-<7.50					2							
7.50-<7.55		0		3		12						
7.55-<7.60												
7.60-<7.65												

Puntuación APACHE III				
Puntuación según valoración neurológica				
Apertura de ojos espontánea o ante estímulos (verbales o dolorosos)				
Respuesta motora	Respuesta verbal			
	Conversación orientada	Conversación confusa	Inapropiada o sonidos	No respuesta
Obedece órdenes	0	3	10	15
Localiza dolor	3	8	13	15
Rigidez decorticación	3	13	24	24
Rigidez descerebración o no respuesta	3	13	29	29
No apertura de ojos (O1)				
Respuesta motora	Respuesta verbal			
	Conversación orientada	Conversación confusa	Inapropiada o sonidos	No respuesta
Obedece órdenes				16
Localiza dolor				16
Rigidez decorticación				33
Rigidez descerebración o no respuesta				24
				29
Puntuación APACHE III: suma de todos los apartados				

APÉNDICE III

Puntuación SAPS II									
		0	Edad	7	12	15	16	18	
		< 40		40-59	60-69	70-74	75-79	>80	
11	2	0	Latidos/min	4	7				
< 40	40-69	70-119		120-159	>160				
13	5	0	TA sistólica (mmHg)	2					
< 70	70-99	100-199		> 200					
		0	Tª (°C)	2					
		< 39		> 39					
			PaO2 (mmHg)	6	9	11			
				> 200	100-199	< 100			
		0	Diuresis (L/24 h)	4	11				
		> 1		0.5–0.9	<0.5				
		0	Nitrógeno uréico	6	10				
		< 28		28-83	> 84				
12	0	Leucocitos (x 10 ⁶ /L)	3						
< 1.0	1-19.9		>20						
3	0	K (mM/L)	3						
3.0	3-4.9		>5						
5	0	Na (mM/L)	1						
<125	125-144		>145						
		0	Bicarbonato (mEq/L)						3
		>20		15-19	<15				
		0	Bilirrubina (mg/dl)	4	9				
		< 4		4-5.9	>5				
		0	GCS	5	7	13	26		
		14-15		11-13	9-10	6-8	< 6		
17	SIDA		Enf. Crónica	9			10		
				Carcinoma metastásico			Neoplasia hematol		
0			Admisión	6		9			
Cir prog				Causa médica		Cirugía urgente			

APÉNDICE IV

Puntuación SOFA					
Parámetro	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO2 / FiO2	> 400	<400	<300	<200*	<100*
Renal: Creatinina sérica	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 ó < 500 ml/día	>5 ó < 200 ml/d
Hepático: Bilirrubina sérica (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Cardiovascular: PAM / fármacos (ugr/kg/min)	TA normal	PAM <70	DBT ó Dopa <5	Dopa > 5 NA <0.1	Dopa >15 NA>0.1
Hematológico: Plaquetas (x μL)	>150	<150	<100	<50	<20
Neurológico: Puntuación escala Glasgow	15	13-14	10-12	7-9	<6
* sólo se valorará si precisan ventilación mecánica					

APÉNDICE V

Puntuación MODS					
Parámetro	0	1	2	3	4
PaO2 / FiO2	> 300	226-300	151-225	76-150	<75
Creatinina sérica (µmol/L; 1 mg/dl = 88.4µm)	<100	101-200	201-350	351-500	>500
Bilirrubina sérica (µmol/L)	<20	21-60	61-120	121-240	>240
FC ajustada al pulso (= FC x PVC / PAM)	<10	10.1-15	15.1-20	20.1-30	>30
Plaquetas (x µL)	>120	81-120	51-80	21-50	<20
Puntuación escala Glasgow	15	13-14	10-12	7-9	<6

APÉNDICE VI

ESCALA DE BARTHEL

COMER:		
10	Independiente.	Capaz de comer por sí solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
5	Necesita ayuda.	Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc., pero es capaz de comer solo.
0	Dependiente.	Necesita ser alimentado por otra persona.
LAVARSE (BAÑARSE):		
5	Independiente.	Capaz de lavarse entero. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente.
0	Dependiente.	Necesita alguna ayuda o supervisión.
VESTIRSE:		
10	Independiente.	Capaz de ponerse y quitarse la ropa sin ayuda.
5	Necesita ayuda.	Realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable.
0	Dependiente.	
ARREGLARSE:		
5	Independiente.	Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona.
0	Dependiente.	Necesita alguna ayuda.
DEPOSICIÓN:		
10	Continente.	Ningún episodio de incontinencia.
5	Accidente ocasional.	Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas y supositorios.
0	Incontinente.	
MICCIÓN (Valorar la semana previa):		
10	Continente.	Ningún episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo por sí solo.
5	Accidente ocasional.	Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda en la manipulación de sondas y otros dispositivos.
0	Incontinente.	
USAR EL RETRETE:		
10	Independiente.	Entra y sale solo y no necesita ningún tipo de ayuda por parte de otra persona.
5	Necesita ayuda.	Capaz de manejarse con pequeña ayuda: es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse solo.
0	Dependiente.	Incapaz de manejarse sin ayuda mayor.

TRASLADO AL SILLON/CAMA:		
15	Independiente.	No precisa ayuda.
10	Mínima ayuda.	Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física.
5	Gran ayuda.	Precisa la ayuda de una persona fuerte o entrenada.
0	Dependiente.	Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.
DEAMBULACION:		
15	Independiente.	Puede andar 50 m, o su equivalente en casa, sin ayuda o supervisión de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto andador. Si utiliza prótesis, debe ser capaz de ponérsela y quitársela solo.
10	Necesita ayuda.	Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por parte de otra persona. Precisa utilizar andador.
5	Independiente	(En silla de ruedas) en 50 m. No requiere ayuda o supervisión.
0	Dependiente.	
SUBIR / BAJAR ESCALERAS:		
10	Independiente.	Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni supervisión de otra persona.
5	Necesita ayuda.	Precisa ayuda o supervisión.
0	Dependiente.	Incapaz de salvar escalones

Índice de Barthel: suma de todas las puntuaciones, y según las mismas clasifica a los pacientes en:

- 1- Independiente: 100 pts (95 si permanece en silla de ruedas).
- 2- Dependiente leve: >60 pts.
- 3- Dependiente moderado: 40-55 pts.
- 4- Dependiente grave: 20-35 pts.
- 5- Dependiente total: <20 pts.

APÉNDICE VII

ESCALA PAEEC

FUNCIONES FISIOLÓGICAS		
¿TIENE DIFICULTADES EN EL LENGUAJE ORAL?		
No.		0
Si, lenguaje dificultoso por tono bajo, frases cortas, palabras sueltas		1
Si, lenguaje incoherente (esporádico o permanente)		2
Si, no se comunica con lenguaje oral		3
MICCIÓN		
No.		0
Esporádicamente (retención o incontinencia)		1
Permanente (sonda urinaria o drenaje)		2
DEFECACIÓN		
No.		0
Si (colostomía, por incontinencia ocasional o estreñimiento con enemas)		1
Incontinencia permanente		2
¿TIENE DIFICULTADES EN LA ALIMENTACIÓN?		
No		0
Si. Se alimenta por boca (dificultad deglución o uso cubiertos o inapetencia)		1
Si. Alimentación SNG o NPT.		2
CAPACIDAD FUNCIONAL		
MOVIMIENTOS DE PRECISIÓN		
Servirse vaso de agua	Si	No
Utilizar cubiertos	Si	No
Manejar una lleve	Si	No
Afeitarse	Si	No
Coser	Si	No
	Si puede realizar más de 3 actividades	0 puntos
	No puede realizar más de 3 actividades	1 punto
TOLERANCIA AL ESFUERZO		
Subir un piso	Si	No
Andar 2 manzanas	Si	No
Llevar bolsa compra, cartera de trabajo	Si	No
	Si realiza esfuerzos igual que antes	0 puntos
	No realiza uno o + tareas (antes sí)	1 punto

GRANDES ESFUERZOS	
Andar 5 kilómetros	Si No
Correr 1 kilómetro	Si No
Subir 4 plantas sin parar.	Si No
Practicar deporte (tenis, fútbol, nadar)	Si No
Puede realizar al menos una actividad	0 puntos
No puede realizar ninguna actividad	1 punto
DEPENDENCIA AMBIENTAL (DEAMBULAR)	
No tiene ninguna dificultad para andar	0
Camina con ayuda (muletas o persona)	1
No camina, necesita silla de ruedas	2
Permanece en cama	3
DEPENDENCIA AMBIENTAL (CAMINAR)	
Realiza todos los trayectos normales	0
Solo se mueve por el barrio	1
Solo se mueve por casa	2
Permanece en su cuarto	3
VESTIRSE	
Capaz de poner / quitar ropa sin ayuda	0
Necesita ayuda parcial	1
Dependiente	2
ACTIVIDADES PROPIAS DE LA EDAD	
No tiene dificultad trabajo o actividades	0
Realiza trabajo o actividades con dificultad	1
Trabaja a tiempo parcial o ha cambiado de actividades por otras menor esfuerzo	2
No trabaja o abandonó toda actividad	3
RELACIONES SOCIALES	
Relaciones normales familiares y extra	0
Solo se relaciona ambiente familiar	1
ASPECTOS SUBJETIVOS	
PERCEPCIÓN PROPIA ENFERMEDAD	
Habitualmente se encuentra bien	0
Habitualmente se encuentra regular	1
Se encuentra mal	2
ESTADO ANÍMICO	
Está alegre	0
Está triste algunos días cada semana	1
Está siempre triste	2
ACTIVIDAD VITAL	
Tiene ganas emprender actividades	0
No tiene ganas / interés de hacer nada	1
PUNTUACIÓN TOTAL	

APÉNDICE VIII

CATEGORIZACIÓN POR GRUPO DE McCABE/JACKSON (Situación médica basal previa al ingreso en el hospital)	
1. Rápidamente fatal (Muerte esperable que ocurra antes de 2 meses) 2. Moderadamente fatal (Muerte esperable que ocurra entre 2 meses y 4 años) 3. No fatal (Muerte no esperable que suceda en los próximos 4 años)	

INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON						Puntuación total	
1 punto si presente		2 puntos si presente		3 puntos si presente		6 puntos si presente	
IAM		Hemiplejia		Enf hepática moderada o grave		Tumor metastático	
Enf vascular periférica		Enfermedad renal moderada o severa				SIDA	
Enf cerebro vascular		Diabetes micro / macro angiopatía					
Demencia		Cualquier tumor					
EPOC		Leucemia					
Conectivopatía		Linfoma					
Úlcera gástrica		Enf hepática leve					

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

¹ Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ: Multiple organ dysfunction score: A realible descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995; 23: 1638–1652.

² Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, Sun X, Hakim R, Nystrom P. A comparison of risk and outcomes for patients with organ system failure: 1982-1990. Crit Care Med 1996; 24: 1633-1641.

³ Cabré L, Mancebo J, Solsona JF, Saura P, Gich I, Blanch L, Carrasco G, Martín MC and the Bioethics Working Group of the SEMICYUC. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. Intensive Care Med 2005; 31: 927-933.

⁴ ACCP – SCMM Consensus conference: Definitions of sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-874.

⁵ Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. Ann Surg. 1973; 178: 117-122.

⁶ Baue AE. Multiple, progressive or sequential systems failure: a syndrome of the 1970s. Arch surg. 1975; 110: 779-781.

⁷ Eiseman B, Beart R, Norton L: Multiple organ failure. Surg gynecol Obstet 1977; 144: 323-326.

⁸ Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, et al: Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. Arch Surg 1980; 115: 136-140.

- ⁹ Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ ACP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-8.
- ¹⁰ Knotzer H, Pajk W, Dünser MW, Maier S, Mayr AJ, Ritsch N, Friesenecker B, Hasibeder WR. Regional microvascular function and vascular reactivity in patients with different degrees of multiple organ dysfunction syndrome. *Anesth Analg* 2006; 102: 1187-1193.
- ¹¹ Cipolle MD, Pasquale MD, Cerra FB. Secondary organ dysfunction. *Crit Care Clin* 1993; 9: 261-298.
- ¹² Schmidt H, Hoyer D, Wilhelm J, Söffker G, Heinroth K, Hottenrott K, Said SM, Buerke M, Müller-werdan U, Werdan K. The alteration of autonomic function in multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Clin* 2008; 24: 149-163.
- ¹³ Polk HC, Shields CL. Remote organ failure: a valid sign of occult intra-abdominal infection. *Surgery* 1977; 81: 310-313.
- ¹⁴ Meakins JL. Etiology of multiple organ failure. *J Trauma* 1990; 30 Suppl: S165-S168.
- ¹⁵ Murray MJ, Coursin DB. Multiple organ dysfunction syndrome. *Yale J Biol Med* 1993; 66: 501-510.
- ¹⁶ Goris RJ, Te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gibrere JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-1115.
- ¹⁷ Doig CJ, Zygun DA, Fick GH, Laupland KB, Boiteau PJ, Shanpori R, Rosenthal T, Sandham JD. Study of clinical course of organ dysfunction in intensive care. *Crit Care Med* 2004; 32: 384-390.

- ¹⁸ Tran DD, Groeneveld J, van der Meulen J et al: Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18: 474-479.
- ¹⁹ Tran DD, Miguel AA, van Leeuwen PAM, et al: Risk factors for multiple organ system failure and death in critically injured patients. *Surgery* 1993; 114: 21-30.
- ²⁰ Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis- Related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710.
- ²¹ Zimmerman JE, Knaus W, Sun X, Wagner DP. Severity stratification and outcome prediction for multisystem organ failure and dysfunction. *World J Surgery* 1996; 20: 401-405.
- ²² Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 226-233.
- ²³ Pettilä V, Pettilä M, Sarna S, Voutilainen p, Takunen O. Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2002; 30: 1705-1711.
- ²⁴ Deitch EA. Multiple organ failure: Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; 216: 117-134.
- ²⁵ Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in Acute Organ-System Failure. *Ann Surg* 1985 202: 685-693.
- ²⁶ Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.

- ²⁷ Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. The APACHE II prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalised adults. *Chest* 1991; 100: 1619-1636.
- ²⁸ Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on European / North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-2963.
- ²⁹ Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care clinics* 2000; 16: 353-364.
- ³⁰ Lopes Ferreira F, Peres Bota D, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 1754-1758.
- ³¹ Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, et al: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working Group on Sepsis- Related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.
- ³² Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D, ICUS Scoring Goup. The logistic organ dysfunction system: A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA* 1996; 276: 802-810.
- ³³ Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of illness and Organ Failure Assessment in adult intensive care unit. *Crit Care Clin* 2007; 23: 639-658.
- ³⁴ Peres Bota D, Christian M, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba, Vincent JL. The multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1619-1624.
- ³⁵ Moreno R, Vincent JL, Matos A, de Mendonça A, Cantraine F, thies J, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S. The use of maximum SOFA score to

quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 1999; 25: 686-696.

³⁶ Junger A, Engel J, Benson M, et al: Discriminative power on mortality of a modified Sequential Organ Failure Assessment score for complete automatic computation in an operative intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 338-342.

³⁷ Kajdacsy-Balla AC, Moreira Andrade F, Moreno R, Artigas A, Cantraine F, Vincent JL. Use of the Sequential Organ Failure assessment score as a severity score. *Intensive Care Med* 2005; 31: 243-249.

³⁸ Vincent JL, Bruzzi de Carvalho F. Severity of illness. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2010; 31: 31-38.

³⁹ Hofhuis J, van Stel HF, Schrijvers A, Rommes JH, Bakker J, Spronk PE. Conceptual issues specifically related to health-related quality of life in critically ill patients. *Critical Care* 2009; 13: 118.

⁴⁰ World Health Organization. The first ten years of the World Health Organization. Geneva, Switzerland. WHO; 1958.

⁴¹ Richter JC, Pajonk FG, Waydhas C, Bregenzer T. Quality of life after long-term surgical intensive care treatment. *Anaesthesist* 2000; 49: 822-828.

⁴² Ulvik A, Kvåle R, Wentzel-Larsen T, Flaatten H. Multiple organ failure after trauma affects even long-term survival and functional status. *Crit Care* 2007; 11: R95.

⁴³ Wright SE, Lochan R, Imrie K, Baker C, Nesbitt ID, Kilner AJ, Charnley RM. Quality of life and functional outcome at 3, 6 and 12 months after acute necrotising pancreatitis. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1974 -1978.

- ⁴⁴ Christensen MC, Mayer S, Ferran JM. Quality of life after intracerebral hemorrhage: results of the factor seven for acute hemorrhagic stroke (FAST) trial. *Stroke* 2009; 40: 1677-1682.
- ⁴⁵ Hurel D, Loirat P, Saulnier F, Nicolas F, Brevet F. Quality of life 6 months after intensive care : results of a prospective multicenter study using a generic health status scale and a satisfaction scale. *Intensive Care Med* 1997; 23: 331-337.
- ⁴⁶ Badia Castelló M, Trujillano Cabello J, Serviá Goixart L, March Llanes J, Rodríguez-Pozo A. Changes in health-related quality of life alter ICU according to diagnostic category. Comparison of two measurement instruments. *Med Intensiva* 2008; 32: 203-215.
- ⁴⁷ Rivera Fernández R, Sánchez Cruz JJ, Vázquez Mata G. Validation of a quality of life questionnaire for critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1034-1042.
- ⁴⁸ Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. *Measuring Health Status*. London: Croom Helm. 1986.
- ⁴⁹ Brooks R, with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37: 53–72.
- ⁵⁰ Badia X, Schiaffino A, Alonso J, Herdman M. Using the EuroQol 5-D in the Catalan general population: feasibility and construct validity. *Qual Life Res* 1998; 7: 311–322.
- ⁵¹ Ware J E, Snow K, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. New England Medical Center. Boston: The Health Institute 1993.
- ⁵² Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305: 160-164.

- ⁵³ Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gibson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Medical Care* 1981; 19: 787–805.
- ⁵⁴ Wylie CM. Measuring end results of rehabilitation of patients with stroke. *Public Health Rep* 1967; 82: 893-898.
- ⁵⁵ Cid-Ruzafa J, Damián Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 127-137.
- ⁵⁶ Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J* 1965; 13: 61-65.
- ⁵⁷ Vazquez-Mata G, Rosado-Breton L, Cerdá-Vila M, et al: Estudio Multicentrico “Proyecto de análisis epidemiológico de los enfermos críticos” (PAEEC). *Med Intensiva* 1993; 17: 47–70.
- ⁵⁸ Niederman MS, Craven DE, et al. American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
- ⁵⁹ Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI Workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004; 8: R204-R212.
- ⁶⁰ Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
- ⁶¹ Escudero D. Diagnóstico clínico de la muerte encefálica. Prerrequisitos y exploración clínica. *Med Intensiva* 2000; 24: 106-115.

- ⁶² Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-843.
- ⁶³ Lemeshow S, Hosmer DW. A review of goodness of fit statistic for the use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol* 1982; 110: 847-843.
- ⁶⁴ García Lizana F, Manzano Alonso JL, Saavedra Santana P. Mortalidad y calidad de vida al año del alta de una unidad de cuidados intensivos en pacientes mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 521-525.
- ⁶⁵ Dominguez TE, Portnoy JD. Scoring for multiple organ dysfunction: multiple organ dysfunction score, logistic organ dysfunction, or sequential organ failure assessment. *Crit Care Med* 2002; 30: 1913-1914.
- ⁶⁶ Nfor TK, Walsh TS, Prescott RJ. The impact of organ failures and their relationship with outcome in intensive care: analysis of a prospective multicentre database of adult admissions. *Anaesthesia* 2006; 61: 731-738.
- ⁶⁷ Sakr Y, Sponholz C, Reinhert K. Organ dysfunction in the ICU: A clinical perspective. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, 2007; Volume 2007, Part 4, pp: 238-245.
- ⁶⁸ Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Sequential Organ Failure Assessment Score as the determinant of outcome for patients with severe sepsis. *Croat Med J* 2004; 45: 715-720.
- ⁶⁹ Dewar DC, Mackay P, Balogh Z. Epidemiology of post-injury multiple organ failure in an Australian trauma system. *Anz J Surg* 2009; 79: 431-436.
- ⁷⁰ Barie PS, Hydo LJ. Epidemiology of multiple organ dysfunction syndrome in critical surgical illness. *Surg Infect* 2000; 1: 173-185.

- ⁷¹ Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D, CUB-Réa Study Group. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest* 2005; 127: 942-951.
- ⁷² Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Sprung CL, Mendoca A, Passariello M, Riccioni L, Osborn J. Application of SOFA score to trauma patients. Sequential Organ Failure Assessment. *Intensive Care Med* 1999; 25:389-394.
- ⁷³ Tsai MH, Peng YS, Lien JM, Weng HH, Ho YP, Yang C, Chu YY, Chen YC, Fang JT, Chiu CT, Chen PC. Multiple organ system failure in critically ill cirrhotic patients. A comparison of two multiple organ dysfunction/failure scoring systems. *Digestion* 2004; 69: 190-200.
- ⁷⁴ Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, Kemppainen EA, Puolakainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002; 30: 1274-1279.
- ⁷⁵ Chapman RJ, Templeton M, Ashworth S, Bromhead r, Malean A, Brett SJ. Long-term survival of chronic dialysispatients following survival from an episode of multiple-organ failure. *Crit Care* 2009; 13: R65.
- ⁷⁶ Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri M, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-353.
- ⁷⁷ Cielsa DJ, Moore EE, Johnson JL, Cothren CC, Banerjee A, Burch JM, Sauaia A. Decreased progression of postinjury lung dysfunction to the acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Surgery* 2006; 140: 640-647.
- ⁷⁸ Regel G, Grotz M, Weltner T, Sturm JA, Tscherne H. Pattern of organ failure following severe trauma. *World J Surg.* 1996; 20: 422-429.

- ⁷⁹ Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, Burch JM, Cothren CC, Sauaia A. A 12 Year Prospective Study of Postinjury Multiple Organ Failure. Has Anything Changed? Arch Surg 2005; 140: 432-440.
- ⁸⁰ Janssens U, Graf C, Graf J, Radke PW, Königs B, Koch KCh, Lepper W, vom Dahl J, Hanrath. Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. Intensive Care Med 2000; 26: 1037-1045.
- ⁸¹ Bossink AW, Groeneveld J, Hack CE, Thijs LG. Prediction of mortality in febrile medical patients: How useful are systemic inflammatory response syndrome and sepsis criteria? Chest 1998; 113: 1533-1541.
- ⁸² Shapiro N, Howell MD, Bates DW, Angus DC, Ngo L, Talmor D. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. Ann Emerg Med 2006; 48: 583-590.
- ⁸³ Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. Crit Care 2004; 8: R234-242.
- ⁸⁴ Vincent JL, Wenden J, Groeneveld J, Marshall JC, Sreat S, Carlet J. The PIRO Concept: O is for organ dysfunction. Crit Care 2003; 7: 260-264.
- ⁸⁵ Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. Crit Care Med 2009; 37: 1329-1335.
- ⁸⁶ Henao FJ, Daes JE, Dennis RJ. Risk factors for multiorgan failure: a case-control study. J Trauma 1991; 31: 74-80.
- ⁸⁷ Cleon WG. Multiple organ failure: clinical overview of the syndrome. J Trauma 1990; 30 Suppl: S163-S165.

- ⁸⁸ Dewar D, Moore FA, Moore EE, Balogh Z. Postinjury multiple organ failure. *Injury* 2009; 40: 912-918.
- ⁸⁹ Regel G, Sturm J.A, Pape H.C, GratznK.F, Tscherne H. Das Multiorganversagen (MOV): Ausdruck eines generalisierten Zell-schadens aller Organe nach schwerem Trauma. *Unfallchirurg* 1991; 94: 487-497.
- ⁹⁰ Cook R, Cook D, Tilley J, Lee K, Marshall J, for the Canadian Critical Care Trials Group. Multiple organ dysfunction: baseline and serial component scores. *Crit Care Med* 2001; 29: 2046-2050.
- ⁹¹ Knaus WA, Rauss A, Alperovitch A, et al. Do objective estimates of chances for survival influence decisions to withhold or withdraw treatment? *Med Decis Making* 1990; 10: 163-171.
- ⁹² Aggarwal AN, Agarwal R, Gupta D, Jindal SK. Nonpulmonary organ dysfunction and its impact on outcome in patients with acute respiratory failure. *Chest* 2007; 132: 829-835.
- ⁹³ Halonen KI, Leppäniemi AK, Puolakkainen PA, et al. Severe acute pancreatitis – Prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas* 2000; 21: 266-271.
- ⁹⁴ Durham RM, Moran JJ, Mazuski JE, Shapiro MJ, Baue AE, Flint LM. Multiple organ failure in trauma patients. *J Trauma* 2003; 55: 608-616.
- ⁹⁵ Rivera- Fernández R, Vazquez-Mata G, Bravo M, Aguayo-Hoyos E, Zimmerman J, Wagner D, Knaus W. The APACHE III prognostic system: customized mortality predictions for Spanish ICU patients. *Intensive Care Med* 1998; 24: 574-581.
- ⁹⁶ Madoff RD, Sharpe SM, Fath JJ, Simmons RL, Cerra FB. Prolonged surgical intensive care. *Arch Surg* 1985; 120: 698-702.

- ⁹⁷ Andresen M, Arrese M, Dussaillant G, Dougnac A, Campusano C, Glasinovic JC. Multiple organ failure syndrome in fulminant hepatic failure. *Rev Med Chil* 1994; 122: 661-666.
- ⁹⁸ Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial Infections, Sepsis, and Multiorgan Failure in Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 26-42.
- ⁹⁹ Aggarwal AN, Agarwal R, Gupta D, Jindal SK. Nonpulmonary organ dysfunction and its impact on outcome in patients with acute respiratory failure. *Chest* 2007; 132: 829-835.
- ¹⁰⁰ Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, et al. A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993; 104: 230-235.
- ¹⁰¹ Saffle JR, Sullivan JJ, Tuohig GM et al. Multiple organ failure in patients with thermal injury. *Crit Care Med* 1993; 21: 1673-1683.
- ¹⁰² Metnitz PG, Lang T, Valentin A, Steltzer H, Krenn CG, Le Gall JR. Evaluation of the logistic organ dysfunction system for the assessment of organ dysfunction and mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2001; 27: 992-998.
- ¹⁰³ Ho K, Lee K, Williams T, Finn J, Knuiman M, Webb S. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score with organ failure scores to predict hospital mortality. *Anaesthesia* 2007; 62: 466-473.
- ¹⁰⁴ Zygun D, Laupland K, Fick G, Sandham J, Doig C, Chu Y. Limited ability of SOFA and MOD scores to discriminate outcome: a prospective evaluation in 1436 patients. *Can J Anaesth* 2005; 52: 302-308.
- ¹⁰⁵ Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA – based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 2008; 12: R161.

- ¹⁰⁶ Ho K. Combining sequential organ failure assessment (SOFA) score with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score to predict hospital mortality of critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 515-521.
- ¹⁰⁷ Prendergast TJ, Luce JM. Increasing incidence of withholding and withdrawal of life support from the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 15-20.
- ¹⁰⁸ Saura P, Cabré L, Solsona F, Gichs I, Mancebo J. Spanish study of organ dysfunction and its evaluation with the daily SOFA score. *Intensive Care Med* 2002, 28: S143.
- ¹⁰⁹ Heyland DK, Guyatt G, Cook DJ, Meade M, Juniper E, Cronin L, Gafni A. Frequency and methodological rigor of quality-of-life assessments in the critical care literature. *Crit Care Med* 1998; 26: 591-598.
- ¹¹⁰ Hofhuis J, van Stel HF, Schrijvers A, Rommes JH, Bakker J, Spronk PE. Health-related quality of life in critically ill patients: how to score and what is the clinical impact? *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 425-430.
- ¹¹¹ Wilkinson PR, Wolfe C.DA, Warburton FG, Rudd AG, Howard RS, Ross-Russell RW, Beech RR. A Long-term Follow-up of Stroke Patients. *Stroke* 1997; 28: 507-512.
- ¹¹² Skinner A, Turner-Stokes L. The use of standardised outcome measures in rehabilitation centres in the UK. *Clin Rehabil* 2006; 20: 609-615.
- ¹¹³ Stone SP, Ali B, Auberleek I, Thompsell A, Young A. The Barthel Index in clinical practice: use on a rehabilitation ward for elderly people. *J Roy Coll Phys Lond* 1994; 28: 419-423.
- ¹¹⁴ Valverde Carrillo MD, Flórez García M, Sánchez Blanco I. Escalas de actividades de la vida diaria. *Rehabilitación* 1994; 28: 377-388.

- ¹¹⁵ Bennett M, Ryall N. Using the modified Barthel index to estimate survival in cancer patients in hospice: observational study. *BMJ* 2000; 321: 1381-1382.
- ¹¹⁶ Chaboyer W, Elliott D. Health-related quality of life of ICU survivors: review of the literature. *Intensive Crit Care Nurs* 2000; 16: 88-97.
- ¹¹⁷ Dowdy D, Eid MP, Sedrakyan A, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Herridge MS, Needham DM. Quality of life in adult survivors of critical illness: A systematic review of the literature. *Intensive Care Med* 2005; 31: 611-620.
- ¹¹⁸ Ridley S, Plenderleith L. Survival after intensive care; comparison with a matched normal population as an indicator of effectiveness. *Anaesthesia* 1994; 49: 933-935.
- ¹¹⁹ Pettila V, Kaarlola A, Makelainen A. Health-related quality of life of multiple organ dysfunction patients one year after intensive care. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1473-1479.
- ¹²⁰ García Lizana F, Manzano Alonso JL, González Santana B, Fuentes Esteban J, Saavedra Santana P. Supervivencia y calidad de vida de los pacientes con fracaso multiorgánico al año de alta de una unidad de Medicina Intensiva. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 99-103.
- ¹²¹ Wehler M, Geise A, Hadzionerovic D, Aljukic E, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Health-related quality of life of patients with multiple organ dysfunction: individual changes and comparison with normative population. *Crit Care Med* 2003; 31: 1094-1101.
- ¹²² Rivera-Fernández R, Sánchez-Cruz JJ, Abizanda-Campos R, Vázquez-Mata G. Quality of life before intensive care unit admission and its influence on resource utilization and mortality rate. *Crit Care Med* 2001; 29: 1701-1709.
- ¹²³ Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118: 622-629.

- ¹²⁴ Williams JF, Zimmerman JE, Wagner DP, et al. African-American and white patients admitted to the intensive care unit: is there a difference in therapy and outcome? *Crit Care Med* 1995; 23: 626-636.
- ¹²⁵ Ridley SA, Crispin PS, Scotton H, et al. Changes in quality of life alter intensive care: comparison with normal data. *Anaesthesia* 1997; 52: 195-202.
- ¹²⁶ Patrick DL, Danis M, Southerland LI, et al. Quality of life following intensive care. *J Gen Intern Med* 1988; 3:218-223.
- ¹²⁷ Yinnon A, Zimran A, Hershko C. Quality of life and survival following intensive medical care. *Q J Med* 1989; 71: 347-357.
- ¹²⁸ Vazquez-Mata G, Rivera Fernández R, González Carmona A, et al. Factors related to quality of life 12 months alter discharge from an intensive care unit. *Crit Care Med* 1992; 20: 1257-1262.
- ¹²⁹ Badia Castelló M, Trujillano Cabello J, Serviá Goixart L, March Llanes J, Rodríguez-Pozo A. Cambios en la calidad de vida tras UCI según grupo diagnóstico. Comparación de dos instrumentos de medida. *Med Intensiva* 2008; 32: 203-215.
- ¹³⁰ Harrell F. Regression Coefficients and Scoring Rules. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 819.
- ¹³¹ Moons G.M. K, Harrell F. Should scoring rules be based on odds ratios or regression coefficients? *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 1054-1055.